Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26



**MÜNCHEN, 22. MÄRZ 1957** **99. JAHRGANG · HEFT 12**

## FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. *H. H. Berg*)

# Neue Befunde und Gedanken zum Koronarverschluß

**(Sensibilisierung, Wochenendpathologie, Diätetik und Mikrozirkulation)**

von H. H. BERG, H. DÖRKEN und H. HARDERS

**Zusammenfassung:** In aller Kürze werden auf Grund eigener Befunde einige Anschauungen zur Koronarpathologie dargelegt, die sich auf die Entstehung vaskulärer Schäden durch Sensibilisierung, allergische Auslösung von Koronarverschlüssen, die „Pathologie des Wochenendes" und den Einfluß von Fettmahlzeiten auf das strömende Blut beziehen. An dem Urteil „schicksalsmäßiger Ablauf von Gefäßkrankheiten" wird Kritik geübt. Einer Reduktion der prinzipiellen Neigung zur Annahme von „Spasmen" als Ursache vaskulärer Symptomatik auf das Niveau des direkt Beweisbaren wird das Wort geredet. Der Wandel von Häufigkeit, Symptomatik und Verlauf innerer Krankheiten in Abhängigkeit von Lebensumständen und -gewohnheiten sowie von aktuellen Therapieformen ermöglicht neue Einblicke in brennende Fragen der klinischen Pathologie. Therapeutisches wie prophylaktisches Denken sollte daran nicht mehr vorbeigehen.

**Summary:** On the basis of own experiences various concepts on coronary pathology are briefly summarized, which concern the origin of vascular impairments by sensitization, allergic release of coronary occlusions, "pathology of the weekend", and the influence of greasy meals on the streaming blood. The verdict "portentous course of vascular diseases" is criticized. The author expresses the opinion that the general tendency to consider spasms as the cause of vascular symptomatology should be reduced to those cases which can be directly proved. The change of frequency, symptomatology and course of internal diseases in relation to circumstances and to habits of life, as well as the change of modern trends in therapy permits glimpses into urgent problems of clinical pathology. Therapeutical and prophylactic considerations should not omit this.

**Résumé:** En raison de propres observations, les auteurs exposent succintement quelques conceptions de la pathologie coronaire se rapportant à la naissance de lésions vasculaires par sensibilisation, à la provocation allergique d'occlusions coronariennes, à la «pathologie du weekend» et à l'influence de repas riches en graisse sur le sang circulant. Ils critiquent le jugement «allure fatale des affections vasculaires» et estiment qu'il convient de ramener au niveau des faits directement démontrables la tendance d'admettre par principe que les «spasmes» sont à l'origine de la symptomatologie vasculaire. La variation de la fréquence, de la symptomatologie et de l'allure des maladies internes, en fonction des conditions et des habitudes vitales, ainsi que de formes thérapeutiques actuelles, permet de se rendre compte de questions urgentes de la pathologie clinique. Un raisonnement thérapeutique aussi bien que prophylactique ne devrait plus négliger de s'en occuper.

Die Berichterstattung über brennende Probleme zeitgenössischer Kreislaufpathologie (Thromboembolie, Koronarerkrankungen) auf mehreren großen Tagungen der letzten Zeit erfolgte vorwiegend unter spezialistischen Gesichtspunkten. In der Pathogenese wie in der Therapeutik wurde die Diätetik vernachlässigt oder vergessen. Das Besondere, Aktuelle hatte das Allgemeine, das Wesentliche verdrängt. Das bewog den einen von uns (B.), auf dem IV. Internationalen Kongreß für Erkrankungen der Thoraxorgane, „Amer. Coll. of Chest Physicians", Köln, 19.—23. 8. 1956, zu folgender Mitteilung über **„Vaskuläre Schäden und Sensibilisierung"**:

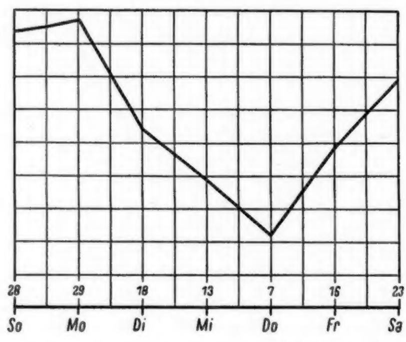
„Vom Wandel im Bild der Inneren Medizin im Fluß der Zeit" (III. Internat. Kongreß für Inn. Medizin, Stockholm 1954) sprechend und belehrt durch Berichte aus der geographischen Pathologie, belegten wir die Auffassung, daß Anlagen wichtiger großer Krankheiten durch Hunger retardiert, durch Überfütterung akzeleriert zur Manifestation kommen. Es gibt förmlich eine klinische Wiederauffütterungspathologie. Sie weist auf die wichtige Rolle der Diätetik hin. Leider ist das auf diesen Faktor Licht werfende Referat von *Stamler*, Chicago, nicht gehalten worden. Wiederholte Hinweise fanden Widerhall. In Hamburg ließ *Bansi* durch seine Mitarbeiter *Neth* und *Schwarting* 10 000 Sektionsbefunde der Hungerjahre 1945—1948 und der Wiederauffütterungsjahre 1950—1953 vergleichend prüfen. Die stenosierende Koronarsklerose schien nicht verändert. Kürzlich haben *Dotzauer* und *Naeve* 3892 Fälle von akutem Herztod in bezug auf den Panoramawandel vergleichend am Institut für gerichtliche Medizin in Hamburg statistisch untersucht. Auch hier fand sich der schon 1939 von *Hallermann* betonte Anteil stenosierender Koronarsklerosen nicht entscheidend verändert. Dagegen waren die Herzinfarkte beträchtlich vermehrt (2, 12). *Uehlinger* hat 1947 an Hand von Todesfällen jugendlicher Koronarsklerose in der schweizerischen Armee 2 Formen gegenübergestellt: Die sklerotische und die arteriitische. Da die sklerotische im Panoramawandel fortzubestehen scheint, kommt der Anstieg der Herzinfarkte in der Wiederauffütterungsperiode wahrscheinlich z. T. durch die arteriitische Form zustande. Als Grund hierfür ist der von *Rössle, Albertini* immer wieder betonte Faktor der Sensibilisierung zu beachten. Die moderne Allergieforschung kennt den Begriff der Allergisierung durch Überfütterung *(Werner)*. *Hauss, Hansen, Hochrein* haben Auslösung von Stenokardien, Herzinfarkten durch allergische Reaktionen beschrieben. Mein Mitarbeiter *Dörken* konnte hierzu viele neue Beobachtungen mitteilen. Daß auch die nutritive Allergie daran beteiligt ist, ist sehr wahrscheinlich. Seitdem wir das von *Knisely* beschriebene Sludge-Phänomen der intravasalen Erythrozytenaggregation an den Bindehautgefäßen mit einer von meinem Mitarbeiter *Harders* entwickelten Apparatur im Zusammenhang mit fettreicher Ernährung und bei allergischen Reaktionen sowie bei Kälteapplikation direkt beobachten können, erscheinen uns der Diätfehler, die Erkältung, der gastrokardiale Symptomenkomplex sowie viele bisher ungeklärte bekannte Begleitumstände akuter Koronarerkrankungen in neuem, funktionell-pathologischem Licht. Klinische Beobachtungen

sind in der Sensibilisierungsfrage dem Tierversuch überlegen *(Coca)*. Am Morgen nach dem Kongreßbankett muß ich mich zu der hippokratischen Weisheit bekennen, daß der Mensch wirklich durch Essen den Tod herbeirufen kann."

Anschließend an diese Mitteilung auf dem erwähnten Kongreß sowie bereits auf der 47. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin in Oldenburg (Juli 1956) konnte der andere von uns *(H. D.)* erstmals zusammenfassend an einer Reihe von Beobachtungen die **allergische Auslösung von Koronarverschlüssen** nachweisen. Als besonders typisch wurden der „Serum-Infarkt", der „Impf-Infarkt" und der „Insektenstich-Infarkt" umrissen. Neben diesen Sonderformen fanden sich Hinweise für nutritiv-allergische Auslösung. Der „Diätfehler" im weitesten Wortsinn ist wesentlicher Inhalt der **„Pathologie des Wochenendes"** *(Curschmann)*, über die an dieser Stelle — mit Blick auf den Koronarverschluß — kurz berichtet werden soll.

*Dotzauer* und *Naeve* haben kürzlich an Hand von statistischen Untersuchungen des sehr großen Hamburger gerichtsmedizinischen Sektionsgutes auch über den zeitlichen Eintritt des Koronartodes berichtet. Ihr sehr großes Material erlaubt bestimmte Schlüsse. Der in der Literatur unterschiedlich beurteilte jahreszeitliche Ablauf der Kurve der Koronartodesfälle ist — für Hamburg — eindeutig zu bestimmen: Es findet sich eine Häufung in den Wintermonaten (Dezember-Januar) bei einem Minimum im August. Die bevorzugte Tageszeit wurde ebenfalls ermittelt: Es fand sich ein Maximum um 11 Uhr und um 16 Uhr. Endlich wurde die Bedeutung der Wochentage für den Koronartod aufgezeigt: Der Montag war (neben Sonnabend und Sonntag) führend, bei einem Tiefpunkt der Kurve dieses Wochenrhythmus am Donnerstag. Gerade diesem letzteren Befund messen wir besondere Bedeutung bei. In der Literatur findet sich eine einzige Bestimmung der Wochentage: *Hallermann* kam 1939 an Hand seines Berliner — ebenfalls gerichtsmedizinischen — Materials zu einem annähernd gleichen Kurvenverlauf.

Es lag nahe, diese Angaben an einem klinischen Krankengut von Herzinfarkten zu überprüfen. In den Krankengeschichten unserer Klinik aus den letzten 7 Jahren war der Eintritt des Infarktes in 134 Fällen zweifelsfrei zu datieren. Alle fraglichen anamnestischen Angaben („Vor acht Tagen . . .") oder schubweises Einsetzen („Seit drei Tagen an Heftigkeit zunehmende Anfälle . . .") wurden nicht berücksichtigt. Dabei fand sich folgende Kurve:




Der Eintritt von 134 Herzinfarkten in der Beziehung zu den Wochentagen

Wir erhalten demnach auch in der Klinik eine Bestätigung der Befunde von *Hallermann*, *Dotzauer* und *Naeve*.

Der unterschiedliche Anteil der Wochentage am Eintritt des Koronarverschlusses ist sicherlich durch exogene Faktoren bedingt. Ein endogener 7-Tage-Rhythmus ist nicht bekannt. Die 7-Tage-Woche ist eine willkürliche menschliche Schöpfung.

Zwei Krankheiten seien hier angeführt, die eine gewisse Bindung an bestimmte Wochentage zeigen können. Die „Sonntagsmigräne" wurde schon von *Curschmann* beschrieben. Das „Montagssyndrom" *(Frouchtman)* betrifft Baumwoll- und Hanfarbeiter, die nach der Wochenendpause erneut dem Staub ihres Arbeitsplatzes ausgesetzt sind und Symptome einer wohl allergisch zu deutenden Erkrankung der Luftwege bieten. Der Vergleich dieser beiden Zustände mit dem Koronarverschluß bietet sich an. Alle drei können mehr oder weniger ausgeprägt allergische Faktoren zeigen.

Am Wochenende und am Montag häufen sich die Umstände, die für die **Auslösung eines Koronarverschlusses** verantwortlich werden können. Ihre Erkennung wird das Verständnis der Pathogenese erleichtern. Genannt sei hier in erster Linie die zumeist fette und voluminöse Sonntagsmahlzeit. Wir weisen hin auf den „übervollen Magen", wie ihn der Pathologe immer wieder beim plötzlichen Herztod findet *(Hallermann, Dotzauer, Rotter* und ältere gerichtsmedizinische Literatur). Hinzu kommt der Alkohol, der den Appetit verstärkt, die Resorption beschleunigt und Diätvorschriften vergessen läßt. Die „Pathologie des Wochenendes" ist in erster Linie eine Frage der Diätetik. Die vermehrten Anforderungen des ersten Arbeitstages Montag sind bekannt. So finden wir am Montag auch die meisten Verkehrsunfälle *(Dotzauer)*. Daß die Frage des Zusammenhanges zwischen Verkehrsunfall und Koronarthrombose dem Gutachter schwierige Aufgaben stellt, sei hier nur erwähnt.

Es hat sich erhebliches Material angesammelt zugunsten der Auffassung, daß zwischen dem Fettkonsum und der Häufigkeit bestimmter Gefäßkrankheiten, besonders der Koronar- und Venenthrombose sowie der Arteriosklerose, eine Beziehung besteht. Medizinalstatistik, ärztliche Beobachtung in Zeiten der Not und der Prosperität, die geographische Betrachtungsweise der menschlichen Pathologie und die Lipoproteinforschung sind Hauptquellen dieser Argumente (3—7, 25, 28). Während die Mitwirkung des Nahrungsfettes und des Fettstoffwechsels bei dem Zustandekommen der genannten Gefäßkrankheiten nicht zu bezweifeln ist, existieren über den Mechanismus dieses fördernden Einflusses sehr verschiedene Hypothesen.

Eine biomikroskopische Methode, die a. a. O. (14) beschrieben ist, gestattet nun, den **Einfluß von Fettmahlzeiten auf das strömende Blut** am Menschen fortlaufend zu beobachten. Während der Blutstrom in den Arterien normalerweise ganz homogen ist, wird die normale Dünnflüssigkeit des Gesamtblutes durch verschiedene Nahrungsfette vorübergehend beeinträchtigt. Nach einer Mahlzeit von 120—150 g Butterfett kann man bei gesunden männlichen Versuchspersonen zur Zeit der stärksten lipämischen Serumtrübung, also nach 4—5 Stunden, eine z. T. recht intensive reversible Zusammenballung der roten Blutkörperchen im strömenden Blut beobachten (15). Derbe Klümpchen, die aus mehreren Erythrozyten zusammengebacken sind, fließen, durch farblose Plasmazwischenräume getrennt, in den Gefäßen und verursachen an den engsten Stellen der Strombahn, also den Arteriolenspitzen und den Kapillaren vorübergehende Strömungsblockaden. Durch erhebliche spindelförmige Deformierung der Zellaggregate oder ihre Fragmentierung erfolgt schließlich der Durchtritt durch die Kapillaren, und die Strömung kommt wieder in Gang, bis das nächste Klümpchen an derselben oder einer anderen Stelle eine gleichartige Zirkulationsstörung verursacht. Dieser Vorgang spielt sich nicht nur am Orte der Beobachtung, also den Gefäßen der Bindehaut ab, sondern an allen arteriellen Gefäßen des Organismus (20). Wenn die Beeinträchtigung der Zirkulation durch diese Schauer oder Salven von Blutklümpchen ihr Maximum erreicht hat, klagen selbst gesunde Versuchspersonen gelegentlich über leichte Oppressionsgefühle, und es lassen sich manchmal recht eindrucksvolle EKG-Veränderungen nachweisen. Bei Diabetikern, Arteriosklerotikern und besonders Koronarkranken kommt es häufiger zu ausgesprochen schweren Stenokardien und hochgradigen EKG-Veränderungen (21). Dementsprechend ist auch der gefäßmikroskopische Befund bei dieser Gruppe ungleich schwerer, es kommt zu länger anhaltenden und definitiven Gefäßverschlüssen, Blutungen usw. (18). Wir haben uns wegen des Grundsatzes des „nil nocere" nicht dazu entschließen können, Kranke dieser Gruppe einer solchen schweren Fettbelastung zu unterziehen, ist doch bekannt, daß sie dabei eine besonders starke Lipämie entwickeln. Auch leuchtet aus der direkten Beob-

achtung des Vorganges ein, daß besonders an anatomisch veränderten Gefäßstrecken durch die beschriebene Veränderung des strömenden Blutes schwerere und länger anhaltende Zirkulationsstörungen, u. U. bis zum Gewebsuntergang, entstehen müssen. Ob diese reversible Zusammenballung der roten Blutkörperchen nun durch Adsorption des evtl. chemisch veränderten Nahrungsfettes auf der Oberfläche der Erythrozyten bedingt ist, oder ob es sich um einen intravasalen Gerinnungsvorgang handelt, ist noch ungeklärt. Eine Beziehung zu der neuerdings von verschiedenen Autoren gefundenen vermehrten Gerinnungsneigung des Blutes nach Fettmahlzeiten (20) kann durchaus bestehen. Weiterhin könnte in diesen Zusammenhang die von *Thies* (25a) häufig gemachte Beobachtung passen, daß während der stationären Antikoagulantienbehandlung an Montagen, also nach dem großen Besuchstag, der Bedarf an Cumarinderivaten im allgemeinen deutlich vermehrt ist. Der Zusammenhang dieses Ansteigens der Quickwerte mit Diätfehlern (besonders Schlagsahne, Speck u. ä.) war in mehreren, genauer verfolgten Fällen evident. Es ist aber noch nicht ausgemacht, daß ein längerdauernder Gefäßverschluß durch ein Erythrozytenagglomerat bei solchen Lipämieversuchen als echte Thrombose bezeichnet werden darf. Wenn aber bei definitiver Blockade schließlich Fibrin abgeschieden wird, handelt es sich eben doch um eine Thrombose eines kleinsten Gefäßes. Mögliche Beziehungen zur Venen- und Koronarthrombose liegen auf der Hand. Als disponierendes Moment oder Schrittmacher für diese Zustände darf man die lipämische Erythrozytenballung wohl verdächtigen.

Soviel kann aus den eigenen Untersuchungen bisher geschlossen werden, daß das beschriebene Phänomen der reversiblen intravasalen Erythrozytenballung nach Fettmahlzeiten etwas mit postprandialen Stenokardien zu tun haben kann (Auftreten 4—5 Stunden p. c., z. B. nachts nach einer fetten Abendmahlzeit). Man darf diesen Mechanismus einer örtlichen Kreislaufstörung, der nichts mit dem beliebten „Gefäßspasmus" zu tun hat, als einen Beitrag zum Verständnis „gastrokardialer" Symptome betrachten. Der aus der Betrachtung des Panoramawandels in der inneren Medizin gewonnene Einblick in die Beziehungen zwischen Diät und Gefäßkrankheiten wird durch diese klinisch-mikroskopische Methode bestätigt. Der Diätfehler spielt also in der Kreislaufpathologie eine Rolle, die durch die Beobachtung der Zirkulation in den feinsten Gefäßen analysierbar ist. Es kann damit gezeigt werden, daß Veränderungen des strömenden Blutes für sich allein örtliche Kreislaufstörungen hervorrufen und anatomische Gefäßveränderungen nach sich ziehen können.

Uns eint das Streben, das klinische Denken am Krankenbett, in der Praxis und bei der Begutachtung von „pseudoexakten" Vorstellungen und reformbedürftigen Begriffen zu entlasten. Zu *Virchows* Zeiten erblühte die so fruchtbare „physiologische Ära" der deutschen Klinik. Sie ist im Ausland als komplementäre Ausstrahlung und nicht als Antithese zum anatomischen Gedanken empfunden worden. Übertreibungen haben immer zur Einbürgerung voreiliger Schlüsse geführt. Vor 30 Jahren übte der eine von uns (B.) Kritik an dem in der damaligen Röntgenperspektive des menschlichen Magens so „einleuchtenden" Schluß: Schmerz — also Spasmus. Heute bestenfalls Teilperspektive. In der Klinik der Kreislaufkrankheiten steht der Spasmus noch immer, u. E. zu hoch im Kurs. *K. E. Bock* weist darauf hin, daß sein verehrter Lehrer *Volhard* in der Nierenpathologie dem **Irrtum des Spasmus** unterlag, der damals die Lücken der Beobachtung so gut auszufüllen schien. Welche Enttäuschung für die „spasmophil" Eingestellten, daß beim „angiospastischen" Kopfschmerz der Migräne Weitstellung der Gefäße vorherrscht und Engstellung höchstens als Phase vorkommt. Und am Herzen? *Borboni* und *Tumiotto* (Bologna) bewiesen jüngst an Serienschnitten von 15 Herzinfarkten ohne Koronarverschluß durch Aufdeckung regelmäßiger und erheblicher Veränderungen an den kleinsten Gefäßen, daß man nicht länger von einem Infarkt ohne organische Basis sprechen könne. Verlegenheit um bessere Erklärungen wie Bequemlichkeit verleihen Schlagworten und Denkgewohnheiten ein zähes Leben. Niemand kann heute die Bedeutung der Anlage in Abrede stellen. Uns bereitet aber das leichtfertige und so schwerwiegende Urteil: „schicksalsmäßiger Ablauf eines anlagebedingten Leidens" oft schmerzliches Unbehagen. Mit dem Bild der Inneren Medizin wandeln sich die Betrachtungsweisen. Auch der Betrachter sollte sich wandeln. Sonst ertrinkt er im Fluß der Zeit.

Schrifttum: 1. Albertini, A. v.: Schweiz. med. Wschr., 73 (1943), S. 796. — 2. Bansi, H. W., Ziegler, I., Meyer-Flemming, A.: Med. Klin., 48 (1953), S. 487. — 3. Berg, H. H.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 801. — 4. Berg, H. H.: Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 549. — 5. Berg, H. H.: Hippokrates, 25 (1954), S. 304. — 6. Berg, H. H.: Thrombo-Embolie und Diätetik. Bemerkungen im Rahmen des Panoramawandels innerer Krankheiten. Vortr. Hamburger Symposion Thrombose und Embolie, April 1954. Stuttgart, Thieme (1954), S. 61. — 7. Berg, H. H.: Grenzen und Möglichkeiten allgemeiner Therapie. Fortb.-Vortr. Regensburg, Okt. 1956. Erscheint in: Regensburger Jahrbuch (1957). — 8. Borboni, F., Tumiotto, G.: Arch. pat. clin. med., 31 (1954), 5, S. 351. — 9. Curschmann, H.: Nervenarzt, 4 (1931), S. 71. — 10. Dotzauer, G. u. Naeve, W.: Dtsch. Zschr. Gerichtl. Med., 45 (1956), S. 30. — 11. Frouchtman, R.: 4. Internat. Thoraxkongreß, Köln, Aug. (1956). — 12. Hallermann, W.: Der plötzliche Herztod bei Kranzgefäßerkrankungen, Stuttgart, Sept. (1939). — 13. Hansen, K.: Allergie. 2. Aufl., Thieme (1943). — 14. Harders, H.: Med. Klin., 51 (1956), S. 1181. — 15. Harders, H.: Neue Beobachtungen zum Diätfehler. Vortr. 62. Tagg. Dtsch. Ges. inn. Med., April 1956, Wiesbaden. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 62 (1956), S. 499. — 16. Harders, H.: Über einige klinische Aspekte der intravasalen Erythrozytenballung. Vortr. 4. Internat. Kongr. inn. Med., Sept. 1956, Madrid. Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 11. — 17. Hauss, W. H.: Angina pectoris.Stuttgart, Thieme (1954). — 18. Higginbotham, A. C., Williams, A. V. jr., Knisely, M. H.: Anat. Rec., 121 (1955), S. 310. — 19. Hochrein, M.: Referat 47. Tagg. Nordwestdtsch. Ges. inn. Med., Oldenburg, Juli (1956). — 20. Knisely, M. H., Bloch, E. H., Eliot, Th. S., Warner, L.: Science, 106 (1947), S. 431. — 21. Kuo, P. T., Joyner, R. C.: J. Amer. Med. Ass., 158 (1955), S. 1008. — 22. Neht, R., Schwarting, G.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 570. — 23. Rössle, R.: Morphologisches zur Allergiefrage. Wien, Gesellschaft der Ärzte, 5. Dez. (1932). — 24. Rotter, W.: Briefl. Mitt. — 25. Schettler, G.: Verhdl. Dtsch. Ges. Inn. Med., 59 (1953), S. 194; 62 (1956), S. 501. — 25a. Thies, H. A.: Persönl. Mitt. — 26. Uehlinger, E., Wuhrmann, F.: Vj.Schr. Schweizer San. Off., 24, 26 (1947). — 27. Werner, M.: 47. Tagg. Nordwestdtsch. Ges. inn. Med., Oldenburg, Juli (1956). — 28 Editorial: Fat and Thrombosis. Brit. Med. J., 1 (1954), S. 973.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. H. Berg, Dr. med. H. Dörken und Dr. med. H. Harders, I. Med. Univ.-Klinik, Hamburg 20, Martinistraße 52.

DK 616.132.2 - 005.7 - 02

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und den Laboratorien der Stiftung zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung und der Multiplen Sklerose (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. *H. Pette*, Hamburg-Eppendorf)

# Die Meningitis im Rahmen der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems

von H. PETTE

**Zusammenfassung:** 1. Die durch die verschiedenen Neuroviren erzeugten Krankheiten lassen im pathogenetischen Aspekt immer wiederkehrende Gleichheiten erkennen, insofern sie nach Ausbruch der Infektion einen annähernd gleichen Ablauf zeigen. Auf das Generalisationsstadium (Virämie) folgt das

**Summary:** 1. Diseases due to various neuroviruses show in regard to their pathogenetic aspect constantly returning equal features, as, after onset of infection, they show approximately the same course of the disease. The stage of generalization (viraemia) is followed by the stage of involve-

**Résumé:** 1⁰ Les maladies provoquées par les différents neurovirus révèlent, dans leur aspect pathogénique, des analogies se répétant sans cesse, en tant qu'elles présentent après l'apparition de l'infection une allure sensiblement identique. Au stade de généralisation (virusémie) succède le stade d'in-

Stadium des Organbefalles (neurales Gewebe). Der Infektionsablauf ist biphasisch.
2. Die Virusmeningitis gleich welcher Ätiologie ist Teilerscheinung einer neuroviralen Infektion. Vieles spricht dafür, daß auch hier das Parenchym, sei es direkt (virusbedingt) oder indirekt (zirkulationsbedingt), allerdings im allgemeinen unterschwellig, d. h. ohne daß es zur klinischen Äußerung kommt, in den Infektionsprozeß einbezogen wird.
3. Das klinische Bild allein erlaubt keine Artdiagnose, das histologische Substrat nur bedingt, wenn neben der Feinstruktur auch die Topik des Prozesses berücksichtigt wird.
4. Es muß der direkte Erregernachweis angestrebt werden, wo dies nicht möglich ist, müssen serologische Teste (Neutralisationstest, Komplementbindungsreaktion) herangezogen werden. Der hierzu nötige Apparat ist kompliziert und kostspielig.
5. Bei Anwendung virologischer Methoden, besonders bei Verwendung von Tieren für den Erregernachweis darf nicht übersehen werden, daß durch das Tierexperiment tierpathogene Viren in den Versuchsreihen weitergeschleppt werden können und dann irrtümlich als Erreger menschlicher Krankheiten eingruppiert werden.
6. Die im letzten Jahr in verschiedenen Ländern Europas epidemieartig in Erscheinung getretenen Virusmeningitiden sind wahrscheinlich Teile eines Seuchenzuges, der sich von Italien aus über Deutschland, Holland, England bis in die skandinavischen Länder hin ausgebreitet hat.

ment of the organs (neural tissue). The course of the infection is bi-phasic.
2. The virus meningitis of no matter which aetiology is a part-manifestation of a neuro-viral infection. Many points indicate that also here the parenchyma is involved in the process of infection. This may be direct (due to virus), or indirect (due to circulation), in general, however, without clinical manifestation.
3. The clinical picture alone permits no specific diagnosis, the histological substrate only when the histological picture as well as the topic of the process is taken into account.
4. Efforts must be made to achieve direct identification of the causative organism. Where this is not possible, serological tests (neutralization tests, complement-fixation reaction) must be resorted to. The necessary equipment is complicated and expensive.
5. Where virologic methods are applied, especially where animals are used for the identification of the causative organisms, it must not be overlooked that through the animal experiment, animal pathogenic viruses may be transferred from one test-series to the other and may be erronously classified as causative organisms of human diseases.
6. Numerous cases of virus-meningitis which occurred last year in epidemic form in various European countries, are probably part of an epidemic which has spread from Italy over to Germany, Holland, England, and up to the Scandinavian countries.

fection des organes (tissu neural). L'allure de l'infection est biphasique.
2° La méningite à virus de n'importe quelle étiologie est un phénomène partiel d'une infection neurovirulente. Plus d'une raison autorise à admettre que, dans ce cas également, la parenchyme est compris, soit directement (dû aux virus), soit indirectement (dû à la circulation) dans le processus infectieux, généralement, il est vrai, sous-liminairement, c'est-à-dire sans aboutir à la manifestation clinique.
3° Le seul tableau clinique ne permet aucun diagnostic de genre, et le substratum histologique seulement conditionnellement si, outre la structure fine, il est aussi tenu compte de la topographie du processus.
4° Il convient de tendre à la recherche directe de l'agent pathogène; dans les cas, où cela n'est pas possible, il y a lieu de recourir à des tests sérologiques (test de neutralisation, réaction de fixation du complément). L'appareil nécessaire à cet effet est compliqué et coûteux.
5° En appliquant des méthodes virologiques, surtout en recourant à des animaux pour la recherche des agents pathogènes, il convient de tenir compte de ce que l'expérimentation animale peut entraîner des virus pathogènes de l'animal dans les séries d'essai, qui seront alors classés à tort comme agents pathogènes de maladies humaines.
6° Les méningites à virus, apparues épidémiquement l'année dernière dans différents pays d'Europe, sont probablement des parties d'une invasion épidémique qui s'est propagée de l'Italie via l'Allemagne, les Pays-Bas et l'Angleterre jusque dans les pays scandinaves.

Das nach Zahl und Inhalt kaum noch übersehbare Schrifttum der neuroviralen Infektionen hat den Kliniker in den letzten 10 Jahren außerordentlich beschäftigt. In allerletzter Zeit trifft dies besonders für die Virusmeningitiden zu, die örtlich und zeitlich in verschiedenen Kontinenten epidemisch auftreten. Sie lassen 2 Fragen akutell werden:

1. Beschränkt sich bei der Virusmeningitis der Entzündungsprozeß ausschließlich auf die Meningen?
2. Wie weit sind wir heute in der ätiologischen Aufgliederung von Virusmeningitiden, und welche Methoden stehen dafür zur Verfügung?

Vor dem Versuch einer Beantwortung dieser Fragen einige Vorbemerkungen: Die vielfach vertretene Auffassung, daß es sich bei gehäuft auftretenden neuroviralen Infektionen oft um neue, früher nicht gekannte Infektionen handele, ist eine nicht bewiesene Hypothese. Wenn wir statt **„neue Krankheiten"** den Ausdruck „neue Epidemien" bekannter Infektionskrankheiten setzen, werden wir den tatsächlichen Verhältnissen eher gerecht. Eines der eklatantesten Beispiele in dieser Hinsicht ist die epidemische Enzephalitis. Wir erlebten sie epidemieartig 1917/18 und in den folgenden 5 Jahren, später nur noch ganz sporadisch. Schon v. *Economo* wies darauf hin, daß es sich bei ihr um keine neue Krankheit handele, und daß sie schon im vorigen Jahrhundert in verschiedenen Ländern (Italien, England, auch Deutschland) allerdings nicht in größeren Epidemien beobachtet worden sei. Eine ähnliche Entwicklung hat die Heine-Medinsche Krankheit: sie ist im 18. Jahrhundert, vielleicht auch schon früher aufgetreten, von wirklichen Epidemien wird aber erst seit etwa 1880 berichtet. Über das epidemische Auftreten von Meningitiden im vorigen Jahrhundert, die jetzt, von Jahr zu Jahr an Häufigkeit zunehmend, als durch verschiedene Viren bedingt, angesehen werden, ist im Schrifttum so gut wie nichts bekannt, was sich möglicherweise daraus erklärt, daß es zu damaliger Zeit noch keine Liquordiagnostik gab, ganz abgesehen davon, daß das meningeale Syndrom im Einzelfall nur selten ein wirklich schweres Krankheitsgefühl hervorruft.

*Wallgren* (77) hat 1925 an Hand von ätiologisch ungeklärten Meningitiden den Begriff der „Meningitis aseptica acuta" geprägt. Daß diese Form der Meningitis, die bereits 1910 von *Widal,* in den nächsten Jahren auch von anderen Autoren beschrieben worden ist, keine Krankheit sui generis, sondern ein Krankheitssyndrom darstellt, das bei ätiologisch verschiedenen Infektionskrankheiten innerhalb einer bestimmten Krankheitsphase auftritt, haben *Wallgren* (76) und andere Autoren (*Fanconi, Pette, Scheid, Keller* u. a.) (19, 55, 56, 68, 33) immer wieder betont. 1926 hatte bereits *Kleinschmidt* (38) über primär seröse Meningitiden berichtet, die möglicherweise den heutigen Virusmeningitiden ätiologisch gleichzusetzen sind. In den nordischen Ländern sind 1930 epidemieartige Häufungen von Meningitiden beschrieben worden, die *Wallgren* 1951 (76) in eine ätiologische Beziehung zur Bornholmer Krankheit setzte (Coxsackie $B_3$-Stamm). Es liegt nahe, die mit Pleurodynie einhergehenden Meningitiden, die *Gsell* (24) in der Schweiz 1949 analysiert hat, gleichfalls in den Kreis der Coxsackie-B-Meningitiden einzubeziehen. Nach *Dalldorf* (14) ist erstmalig 1951 in Europa eine sicher identifizierte Coxsackie-B-Epidemie aufgetreten. Um die gleiche Zeit haben *Keller* und *Vivell* (34) über Isolierungen von Coxsackie-A und B-Viren aus der Bundesrepublik berichtet.

Es ist schwer zu beurteilen, ob bestimmte neurale, an Menschen adaptierte Viren im Laufe der Jahre ihren Charakter geändert haben; sieht es doch so aus, als ob z. B. bei Mumpsepidemien in früheren Zeiten vorwiegend die Parotis und andere Drüsen befallen waren, während heute die Mumpsmeningitis bis zu 50% innerhalb einer Mumpsepidemie als vorherrschend beschrieben wird bzw. bis 30% und mehr aller serösen Meningitiden ausmachen kann (1). Allerdings schwankt die Häufigkeit der neuralen Beteiligung in den verschiedenen Epidemien. Oft ist das meningoenzephalitische Bild vorherrschend und die Zahl der Parotitiden gering, oder es wird über Liquorveränderungen ohne entsprechende subjektive Störun-

gen bei alleinigem Befall der Parotis berichtet (*Esser-Trimberger* und *Klöne* [18]). Statistisch auswertbares Vergleichsmaterial liegt für die Zeit vor 1946 für die Mumpsmeningitis nicht vor. Bei Erhebung solcher Befunde ist freilich zu bedenken, daß jetzt in den Kinderkliniken der Liquor bei Infektionskrankheiten weit häufiger untersucht wird als früher und somit Meningitisfälle entlarvt werden, die früher nicht als solche erkennbar waren (*Kleinschmidt* [39]).

Im Hinblick darauf, daß die Engländer 1956 über eine Krankheit mit infektiösem Exanthem, zervikalen Drüsenschwellungen und Meningitis berichteten (*Tyrrell, Ramsay*) (74), könnte man daran denken, daß die Virusmeningitiden, die in Italien, Schweiz, Deutschland, Holland, England seit 1953, epidemisch ganz besonders aber in den Jahren 1955/56 aufgetreten sind, und die mehr oder weniger mit einem rubeolaartigen Exanthem, Schwellung der zervikalen Lymphdrüsen, Schleimhautblutungen im weichen Gaumen einhergingen, eine meningoenzephalitische Form der Rubeola darstellen, die nach *Zischinsky* (79) im letzten Jahrzehnt sehr viel häufiger geworden sein soll. Es ist dies freilich nicht mehr als eine Vermutung in Analogie zu dem vermehrten Vorkommen von Meningitiden bei der Mumpsinfektion.

Daß zu Zeiten von Meningitisepidemien in der ätiologischen Deutung des Einzelfalles Vorsicht geboten ist, sei mit Nachdruck betont.

*Drigalski* und *Schlemminger* (17) fanden unter einer großen Zahl ätiologisch ungeklärter Fälle von Meningitis während einer Polio-Epidemie in Nordwestdeutschland nebeneinander 218 Fälle von Poliomeningitis und 47 Fälle von Leptospirenmeningitis. Über ähnliche Ergebnisse berichten *Monnet, Carron* u. *Dalmair* (Lyon) (51), die unter 68 Fällen von aseptischer Meningitis am häufigsten das Mumpsvirus, nur 11mal Poliovirus isolierten, 3mal handelte es sich um Leptospirosen, 2mal um infektiöse Mononukleosen, bei einem Fall wurde ein Coxsackie-Virus isoliert. Von 219 Fällen, die von *Sohier* und *Bussière* (70a) statistisch ausgewertet wurden, erwiesen sich 25 als Mumpsmeningitis, je 8 als Choriomeningitis und Poliomeningitis und ein Fall als Herpesmeningitis, bei 2 Fällen mit Meningitis wurden Coxsackie-Viren isoliert.

Bis heute sind die Faktoren unbekannt geblieben, die die klinische Gestalt einer Virusinfektion beeinflussen, auf die Polio bezogen heißt dies, daß wir nicht wissen, warum bald die meningeale, bald die parenchymale Form in einer Epidemie vorherrscht; in vielen Epidemien mit gleichem Erregertyp kommt es zu klinisch verschiedenartigen, in anderen zu klinisch gleichartigen Entäußerungen. Es traten z. B. 1952 im Saargebiet neben sonst vorwiegend schweren Fällen von Polio in örtlicher Häufung isolierte Fazialisparesen auf (*Behrend* [4]); aus einer Heimepidemie in Bremen (Lansing-Virus isoliert) berichten 1954 *Schall* und *Lennartz* (67) über einen einzigen Fall von Fazialisparese mit 520/3 Zellen im Liquor, während die anderen 25 Fälle, die alle serologisch identifiziert wurden, im klinischen Bild nur eine Pharyngitis zeigten. Meningitische Formen wurden nicht beobachtet. Wie weit der Erregertyp selbst (in Bremen z. B. Poliotyp II), wie weit Variationen des Virus durch Wirtspassagen im Sinne der „host induced variation" (*Luria* und *Human* [47, 48]), wie weit der Virustiter im Ausgangsreservoir oder aber die Ausgangslage des befallenen Wirtes eine Rolle spielen, ist nicht zu entscheiden.

Bei Experimenten mit Poliotyp III auf Gewebekulturen und Mäusen fanden *Li* und *Jahnes* (45) eine Virusmultiplikation im Rückenmark, ohne daß es bei den Mäusen zu Lähmungen kam. Hierbei gewann oder verlor das Virus plötzlich an Virulenz durch Wirts- oder Kulturgewebewechsel.

**I. Können neurovirale Infektionen eine isolierte Meningitis erzeugen, d. h. eine primäre Meningitis ohne Beteiligung von neuralem Parenchym, oder geht jede Meningitis mit einer Parenchymbeteiligung von Hirn und Rückenmark einher?**

Bei dieser Fragestellung wird davon ausgegangen, daß prinzipiell jede neurovirale Infektion, die ein virämisches Stadium durchläuft und zu einer Organmanifestation führt, fähig ist, zu Beginn des zweiten Fieberanstieges, d. h. unmittelbar vor der Organmanifestation ein meningeales Syndrom zu erzeugen. Um den Ablauf bestimmter neuroviraler Infektionen mit besonderem Blick auf das Auftreten der Meningitis zu erfassen, erscheint es erlaubt, experimentelle Untersuchungen auf dem Gebiet der Polio heranzuziehen. Wir haben der Frage nach der Infektiosität des Liquors, d. h. dem Auftreten von Viruspartikeln im Liquor und damit im Hirn besondere Beachtung geschenkt, da diese Frage bisher systematisch nicht bearbeitet worden war. Es sei bemerkt, daß 1909/10 *Flexner* und *Lewis* (20) und später auch andere Autoren gelegentlich Polioviren im Liquor nachweisen konnten, ohne allerdings diesem Befund für die Pathogenese eine Bedeutung beigemessen zu haben. Wir selbst hatten die hohen Titer von komplementbindenden AK im Liquor bei Poliorekonvaleszenten als Folge einer stattgefundenen Liquorinfektion gewertet.

Die Frage, ob und wieweit es berechtigt ist, das Beispiel der experimentellen Polio für andere neurovirale Infektionen heranzuziehen, bleibe vorerst dahingestellt. Es laufen soeben in unserem Institut Experimente mit anderen Neuroviren an, die der Aufklärung der Pathogenese bei diesen Krankheiten dienen sollen.

Wenn ich 1931 die These der Neuroprobasie für die Ausbreitung neurotroper Viren (Wanderung des Virus auf dem Nervenweg) aufgestellt hatte, so habe ich 1949 auf Grund gemeinsamer Überlegungen und Befunde mit meinen Mitarbeitern (*Behrend, Döring* und vor allem *Kalm*) (55) die Gründe dargelegt, die zu einer Änderung meiner bisherigen Auffassung vom Ausbreitungsmodus des Poliovirus im Organismus führen mußten. Drei Momente waren es: 1. die Feststellung, daß bei anderen viralen Erkrankungen das betreffende Virus zu bestimmter Zeit, allerdings im allgemeinen nur kurzfristig, und zwar vor Einsetzen von Organsymptomen im Blut nachweisbar war, 2. das gleichzeitige Auftreten von Paresen in weit voneinander entfernten Körperteilen, eine Tatsache, die mit der Lehre der Neuroprobasie schwer vereinbar ist, und 3. die von *Kalm* (32) an einem großen Sektionsmaterial herausgearbeitete Feststellung, daß der für eine Polio spezifische parenchymale Prozeß in den verschiedensten Segmenten des Rückenmarks gleichzeitig auftritt. Experimentelle Studien von *Horstmann* (28) u. *Bodian* (28, 8), die 1951 Virus im Blut vor Einsetzen der Lähmungen bei ihren Versuchstieren nachweisen konnten, haben die Richtigkeit unserer Auffassung bestätigt.

Bei experimentellen Untersuchungen ist uns (37) der Nachweis von Poliovirus nicht nur regelmäßig im Blut, sondern auch, in zeitlicher Abhängigkeit von der Virämie, im Liquor in einer bestimmten Phase des Infektionsablaufes gelungen. Zwischen Virämie, Eintritt des Virus in den Liquor und ungefähr gleichzeitig in das Zentralnervensystem und Auftreten von Lähmungen bestehen zeitlich bestimmte Beziehungen. Kurz vor und bei Beginn des klinischen Lähmungssyndroms enthielt der Liquor der Versuchsaffen Polioviren, die mittels Gewebekultur nachgewiesen wurden. Die typenspezifischen Antikörper im Liquor traten gegenüber denen im Blut mit derselben Verzögerung auf wie das Auftreten der Viruspartikel. Dabei konnten Antikörper im Liquor nur in den Fällen nachgewiesen werden, in denen vorher der Virusnachweis im Liquor gelungen war. Im Fütterungsversuch fand sich das Virus im Liquor von Kynomolgusaffen 2—3 Tage nach passagerem Auftreten im Blut, gleichzeitig aber auch im Hirn-Rückenmark, was besagt, daß sich das Virus mit den humoralen Säften im Gesamtorganismus ausbreitet. In diesem Aspekt sind Aufteilungen in enzephalitische, myelitische und meningitische Krankheitsformen nicht mehr zulässig, d. h. die bisher vom Kliniker künstlich gezogenen Grenzen zwischen diesen Krankheitsbildern werden den tatsächlichen Verhältnissen nicht gerecht. Wie das Liquorbild der Polio zeigt, sind im virämischen (Generalisations-) Stadium die Meningen noch nicht prozeßhaft am Infektionsgeschehen beteiligt. In diesem Stadium läßt sich das Virus allein aus dem Blut isolieren; aber 2—4 Tage später, wenn das Virus im Liquor nachweisbar ist, wird dieser zellhaltig, die Meningen sind also jetzt aktiv in den Prozeß eingeschaltet.

Die Meningitis ist immer ein Teil eines biphasischen Prozesses, was soviel besagt, daß auch die in klinischer Sicht isoliert erscheinende Meningitis in Wirklichkeit nur einen Abschnitt der neuroviralen Infektion darstellt. Auf das virämische (Generalisations-) Stadium folgt der Organbefall, wobei die Teilnahme der Meningen am Prozeß die Szene beherrscht und der erkennbare Parenchymbefall ausbleiben kann. Aber wie *Bodian-Howe* (7) und *Sabin-Ward* (63) fanden auch wir (*Kalm, Kersting, Lennartz, Pette* [57, 37]) bei einigen mit Poliovirus infizierten Affen neben einer Meningitis eine parenchymale Beteiligung des Rückenmarkes, die keine klinischen Symptome erzeugt hatte (Virus im Liquor nachgewiesen).

Das Intervall zwischen dem virämischen und dem meningitischen bzw. meningoenzephalitischen Stadium ist bei den verschiedenen neuroviralen Infektionen verschieden lang. Bei der Polio treten (s. oben) die meningealen Symptome im allgemeinen 2—4 Tage nach der Virämie auf; ähnlich die Coxsackie-A-Virusmeningitiden, bei denen in leichten Fällen das virämische Stadium klinisch inapparent sein kann. Bei der Mumpsinfektion ist neuerdings ein Intervall von 10—14 Tagen in 25% der Fälle nach der „minor-illness" angegeben worden (*Caspi* [11]); gleiches gilt für die lymphozytäre Choriomeningitis, die Meningitis der Coxsackie-B-Gruppe und die meningeale Form der sog. zentraleuropäischen Enzephalitis, einer Variante der russischen spring-summer-Enzephalitis. Bei diesen Krankheiten beträgt das Intervall zwischen Generalisationsstadium und Organbefall 15—20 Tage.

Obwohl man annehmen darf, daß diejenigen viralen Infektionen, bei denen im Liquor Virus nachgewiesen werden kann, z. B. bei der Polio, der Mumpsinfektion, der lymphozytären Choriomeningitis, den Coxsackie-Meningitiden der A- und B-Gruppe, um nur 4 neurovirale Infektionen herauszuheben, einen annähernd gleichen Ausbreitungsmechanismus haben, sind feingewebliches Bild und Topographie des zentralnervösen Prozesses unterschiedlich. Am besten bekannt sind die Verhältnisse bei der Poliomyelitis.

Nicht hinreichend bekannt sind die pathomorphologischen Veränderungen der Mumpsmeningitis bzw. Meningoenzephalitis. Der klinisch erkennbare Befall des Zentralnervensystems tritt hier zahlenmäßig weit zurück hinter der nur durch die Pleozytose erkennbaren Meningitis.

In diese Betrachtung gehören ferner:

1. Die **lymphozytäre Choriomeningitis,** bei der sich der Prozeß im meningitischen Stadium erschöpfen kann, aber nicht zu erschöpfen braucht. Es gibt neben der meningitischen Form auch schwerere enzephalomyelitische Verlaufsformen, die früher *Howard* und *Zimmermann* und jüngst auch *Scheid* und *Mitarbeiter* (68, 69, 70) beschrieben haben. Allerdings ist für diese Verlaufsformen nicht geklärt, ob es sich bei ihnen um den Ausdruck einer unmittelbaren Auseinandersetzung zwischen Virus und zentralnervösem Gewebe handelt, oder ob der hämorrhagische nekrotisierende Prozeß, der von anderen Autoren auch bei anderer Ätiologie beschrieben worden ist (*Haymaker,* bei Herpesenzephalitis [25]) pathogenetisch anders zu beurteilen ist. *Lillie* (46), (mit *Armstrong* einer der besten Kenner der Materie) rückt diese Prozesse in die Nähe der parainfektiösen Enzephalomyelitiden. Sicher ist, daß sich beim Affen experimentell mit dem WE-Stamm des LCM-Virus eine eindeutige Gliaknötchen-Enzephalomyelitis erzeugen läßt (35).

2. Die **Coxsackie-Meningitiden der A- und B-Gruppe,** bei denen aus dem Liquor Virus isoliert wurde. Die hohen Pleozytosen (5000/3 bis über 10 000/3 Zellen) bei den Meningitiden des Coxsackie-A-Stammes (von uns als Stamm Magdeburg bezeichnet) mit gleichzeitigem Virusnachweis im Liquor sprechen für eine virale Aktivität im Bereich des ZNS, auch wenn die Höhe der Pleozytose noch nicht für die besondere Schwere der Infektion spricht. Andrerseits darf nicht übersehen werden, daß bei zahlreichen Fällen neben Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen, Benommenheit, myalgische Beschwerden, vorübergehende Reflexdifferenzen, leichte Pyramidenzeichen, Blasenstörungen und flüchtige Lähmungen basaler Hirnnerven beobachtet worden sind, ein Hinweis darauf, daß entweder die Entzündung von den Meningen auf das Nervengewebe übergegriffen hat, oder aber daß es sich um primär virusbedingte parenchymale Veränderungen im Hirn-Rückenmark handelt.

Die eben dargelegte Auffassung ist für die Beurteilung etwaiger **Spätfolgen nach überstandener Virusmeningitis** unabhängig von der Ätiologie von Wichtigkeit. Wir verfügen über klinische Beobachtungen, wo epileptische Anfälle als Ausdruck einer Meningoenzephalitis gewertet werden müssen. Freilich wird es im Einzelfall schwierig, wenn nicht unmöglich sein, zu entscheiden, ob die zerebrale Schädigung primär virusbedingt oder Folge einer durch die Meningitis bedingten Kreislaufstörung oberer Hirnrindenschichten ist. Diese Feststellungen fordern den Kliniker erneut auf, den Krankheitsbegriff der reinen Virusmeningitis fallen zu lassen. Er kann als Synonym für das meningeal-klinische Syndrom gebraucht werden, ohne daß dabei Bezug genommen wird zum pathomorphologischen Substrat oder zur ätiologisch definierten Krankheitseinheit.

Bei der seit langem gestellten Frage, wieweit es berechtigt ist, im biologischen Aspekt Hirn-Rückenmark und Meningen als eine Einheit zu werten, muß diskutiert werden, ob nicht ein Virus, das aus dem Liquor isoliert wird, auch als apathogenes Agens im Hirn-Rückenmark verweilen kann, wobei eine Meningitis ohne parenchymale Schädigung des ZNS resultiert. Für *Dalldorf* (13, 14) ist die Isolierung von Virus aus dem Liquor schlechthin allemal Beweis für die Infektion des ZNS, ohne daß er freilich dabei auf die Frage eingeht, ob das infizierte Nervensystem unbedingt pathomorphologische Veränderungen zeigen muß.

Es sei hier noch auf 3 tödlich verlaufene Fälle von Myokarditis bei Säuglingen hingewiesen, bei denen *Creveld* und *de Jager* (12) Coxsackie-A-Virus aus dem Hirn isolieren konnten.

Die **postinfektiösen Meningoenzephalomyelitiden** sind nicht in die Gruppe der virusbedingten Meningoenzephalomyelitiden einzubeziehen, sie gehören zu den Nachkrankheiten, die im Gefolge von verschiedenen Viruskrankheiten und Vakzinationen auftreten (Mumps, Masern, Varizellen, Rubeola, Grippe, Coxsackie-Infektionen). Das pathomorphologische Bild dieser Krankheiten unterscheidet sich prinzipiell von den in ihrer Struktur verschiedenen primär virusbedingten Meningoenzephalomyelitiden. Die Nachkrankheiten haben ein scharf umschriebenes pathologisch-anatomisch uniformes Substrat. Sie sind als Ausdruck von immuno-pathologischen Reaktionen, die nach dem „delayed type" ablaufen, zu werten (*E.* und *H. Pette* [58]).

## II. Welche Möglichkeiten stehen heute für die ätiologische Aufgliederung von Virusmeningitiden zur Verfügung?

Die klinische Symptomatologie einschließlich der gewöhnlichen Laboratoriumsdiagnostik (Blutstatus, Liquoruntersuchung) vermag ohne Zuhilfenahme virologisch-serologischer Methoden selbst in Vollfällen (mit Ausnahme der Polio) keine eindeutigen Hinweise für die Ätiologie neuroviraler Infektionen zu geben. Der sicherste Weg für die ätiologische Aufgliederung ist zweifellos der unmittelbare Nachweis des Krankheitserregers, ausgeführt mittels Gewebekultur oder Tiertest aus Rachenabstrich, Stuhl, Liquor oder Blut des Kranken. Zur zusätzlichen Sicherung, und wo der Erregernachweis aus bestimmten Gründen nicht möglich ist, bedient man sich der Komplementbindungsreaktion (KBR), die mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden kann. Hier ist der Titeranstieg der komplementbindenden Antikörper wesentlich, wie er sich aus zwei zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Seren (Serumpaar) ergibt. Die komplementbindenden Antikörper sind im allgemeinen nur einige Monate lang nachweisbar. Aus dem Titeranstieg kann geschlossen werden, daß

die Krankheit kurz vorher abgelaufen sein muß. Der KBR ist allerdings ein sehr bedingter Wert dann zuzusprechen, wenn nur ein einziges Serum eingesandt und untersucht wird. Wie kompliziert und wenig befriedigend die Verhältnisse zur Zeit bei der Interpretation der verschiedenen Methoden der KBR für die Polio liegen, haben soeben *Käckel, Lennartz* und *Maass* (31) aufgezeigt.

Nur durch Untersuchung von Serumpaaren ergeben sich z. B. bei der Polio verwertbare Aussagen über Typenspezifität. Für die KBR der lymphozytären Choriomeningitis müssen Seren aus einer späteren Krankheitsphase verwandt werden, da der Titer frühestens in der 5. Krankheitswoche zu steigen beginnt. Die Möglichkeit, daß anamnestische Titer anderer überstandener Viruskrankheiten mitgezogen werden, ist bei den heute angewandten KBR-Methoden nie auszuschließen. Wie weit Untersuchungen von *Schäfer* und *Zillig* (65) am Virus der klassischen Geflügelpest und von *Henle* und Mitarb. (25a) zur Zeit am Influenzavirus durch die Darstellung eines solublen Antigens die Diagnostik auch der anderen Viruskrankheiten mit Hilfe der KBR spezifischer zu gestalten vermögen, bleibt abzuwarten.

Das Vorhandensein neutralisierender Antikörper (mit Colourtest und Tiertest nachweisbar) zeigt, daß ein Kontakt mit einem bestimmten Virus stattgefunden hat, wobei der Zeitpunkt sehr weit zurückliegen kann. Dieser Test ist zur Bestimmung der Immunitätslage einer Bevölkerung die Methode der Wahl. Die Resultate der KBR und des Neutralisationstestes sind besonders bei der Polio oft nicht übereinstimmend. Grundsätzlich wichtig ist die histologische Untersuchung des zum Erregernachweis verwendeten Tieres, ebenso wichtig ist die zytologische Untersuchung von Gewebekulturzellen, wird doch das Problem der Zelldegeneration und der Beschaffenheit von geeigneten Nährmedien für die optimale Ausbeute der virologischen Diagnostik immer dringlicher.

Daß trotz andauernder Verbesserung des Gewebekulturtestes der Tierversuch für diagnostische Zwecke nicht überflüssig geworden ist, betont auch *Dalldorf* (13), der 1947 den Begriff des Coxsackie-Virus einführte und dabei einzig und allein die Pathogenität für die saugende Maus als Kriterium für die Zugehörigkeit bestimmter serologisch unterschiedlicher Virusstämme zu den Gruppen der Coxsackie-Viren eingesetzt hat. So bezeichnet er z. B. Viren, die durch die unmittelbare Verimpfung von Stuhl und Liquor (intrazerebral, intraperitoneal, subkutan) oder nach vorheriger Gewebekulturpassage auf saugende Mäuse verimpft Muskellähmungen und Tod der Tiere hervorrufen, als Coxsackie-A-Virus. (Im histologischen Bild Muskeldegenerationen mit lymphozytären Infiltraten.)

Er bezeichnet als Coxsackie-B-Viren solche, die direkt oder über Gewebekulturpassage auf saugende Mäuse verimpft, neben geringen Alterationen der quergestreiften Muskulatur im histologischen Bild Nekrosen des Nackenfettes sowie entzündliche und degenerative Veränderungen des ZNS aufweisen. *Dalldorf* (14) hat dieses Einteilungsprinzip für die Coxsackie-Viren eingeführt, unabhängig davon, ob die Viren in ihrer Antigenität und Pathogenität voneinander völlig verschieden sind, oder sonstige unterschiedliche immunbiologische Kriterien zwischen den einzelnen Typen bestehen. Es sei freilich bemerkt, daß dieses Einteilungsprinzip nicht überall anerkannt wird (*Melnick* [50]).

*Scheid* (69) benutzt vorläufig noch für den Nachweis des LCM-Virus ausschließlich Tiere (erwachsene Mäuse und Meerschweinchen). Wir selbst verwenden für in der Gewebekultur nicht typisierbare Viren, die aus Einsendungsmaterial isoliert wurden, zur weiteren ätiologischen Klärung zusätzlich oft den Affentest, nicht nur um den Erreger weiter zu passieren, sondern um uns gleichzeitig ein Bild des histologischen Ausbreitungsmusters der neuroviralen Krankheit zu machen, aus dem ätiologische Hinweise zu gewinnen sind.

Bei allen Bemühungen, in der ätiologischen Erforschung neuroviraler Infektionen weiterzukommen, darf nicht verkannt werden, daß tierpathogene Viren in Versuchsreihen weitergeschleppt und irrtümlich als Erreger menschlicher Krankheiten gewertet werden können. Um dieser Gefahr so weit wie möglich zu begegnen, ist enge Zusammenarbeit zwischen Kliniker, Virologen, Serologen und Neuropathologen erforderlich. Ein wesentliches Kriterium ist bei dem diagnostischen Tierversuch die Konstanz der charakteristischen pathomorphologischen Alterationen, wobei der experimentell erzeugte Prozeß der menschlichen Krankheit nicht zu entsprechen braucht.

Zweifellos wird die beträchtliche Zahl der ätiologisch bisher nicht zu klärenden Fälle von neuroviralen Infektionen mit Verbesserung der virologisch-serologischen Methoden und mit Erweiterung des Antigenspektrums in der KBR allmählich abnehmen, ebenso aber auch besteht die Möglichkeit, daß eines Tages der Kliniker über den Weg des Virusnachweises gelernt haben wird, spezifische Krankheitsbilder herauszudifferenzieren und sie bestimmten Erregertypen zuzuordnen, so daß der klinisch erfahrene Arzt dann auch ohne virologische Methoden die Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer bestimmten neuroviralen Krankheit stellen wird, so wie es jetzt z. B. bei der Polio der Fall ist. Bei Vorherrschen des meningealen Syndroms in einem einzelnen Krankheitsfall wird dies allerdings immer schwierig bleiben.

Dies gilt auch ganz besonders für die **virämische Phase**, in der bei den verschiedenen neuroviralen Krankheiten die klinische Entäußerung uncharakteristisch ist (leichtes Fieber, Pharyngitis, Enteritis, grippeartiges Bild). Hier kann einzig und allein der Erregernachweis im Blut die Ätiologie klären. Dies ist im allgemeinen deshalb schwierig, weil der Erreger nur kurze Zeit im Blut verbleibt und in diesem Stadium noch nicht an eine Virusinfektion gedacht wird, es sei denn im Rahmen einer Epidemie. Auf die virämische Phase folgt im allgemeinen eine kurze, bis zu einigen Tagen anhaltende Zeit allgemeinen Wohlbefindens. Das **meningeale Syndrom** manifestiert sich zur Zeit des 2. Fieberanstiegs mit heftigen Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, retrobulbären Schmerzen und Erbrechen. In diesem Stadium kann oftmals das Liquorzellbild, wenn der Erregernachweis aus dem Liquor nicht gelingt (nur kurze Zeit bei Beginn des meningitischen Syndroms möglich) und die KBR mit einem Serum aus der ersten Krankheitswoche keine gültige Aussage erlaubt, diagnostisch weiterhelfen. Bei der Polio treten z. B. nach unmitelbarem Befall des ZNS, in Abhängigkeit von der Schwere des Prozesses in einem großen Prozentsatz neutrophile Leukozyten auf. Ähnlich ist es bei der LCM, während bei der seit 4 Jahren sporadisch und 1956 epidemisch aufgetretenen Coxsackie-A-Meningitis (Stamm Magdeburg) die neutrophilen Elemente zurücktreten und prozentual Lymphozyten, Monozyten, Plasmazellen, Histiozyten, arachnoidale Deckzellen überwiegen. Man kann hier fast von einem „bunten Zellbild" sprechen. Während die Zellwerte bei der Polio und der LCM im allgemeinen nicht über 1000/3, beim Mumps nicht über 2000/3 hinausgehen, wurden bei der Meningitis mit Stamm Magdeburg nicht selten, allerdings nur für kurze Zeit, Zellwerte bis weit über 10 000/3 bei nur mäßig erhöhtem Eiweißgehalt beobachtet.

In dem von uns aus vielen Teilen Deutschlands zur Untersuchung gesandten Material von Meningitisfällen, die in den Sommer-Herbst-Monaten gleichzeitig mit vereinzelten Poliofällen auftraten, wurde 1956 etwa 100mal ein Coxsackie-A-Stamm (von uns als Stamm Magdeburg bezeichnet) nachgewiesen und zwar aus Liquor, Stuhl und Blut. Außerdem wurden 5mal Coxsackie-B-Viren (sicher nicht Typ $B_2$ und $B_3$) und 4mal ein Coxsackie-A-Stamm aus dem Untersuchungsmaterial isoliert, der nicht identisch mit dem Stamm Magdeburg ist. Mit Recht hat jüngst *Környey* (42) bei Erörterung der Frage der abakteriellen Meningitis davor gewarnt, virologisch-serologisch nicht geklärte Fälle lediglich auf Grund gleichzeitigen Auftretens ätiologisch dem gleichen Erreger zuzuschreiben. Eine Typisierung des Stammes Magdeburg ist bis jetzt nicht gelungen. Es konnte jedoch herausgearbeitet werden, daß das in der Gewebekultur angereicherte Virus, auf säugende Mäuse verimpft, myogene Erkrankungen und den Tod der Tiere zur Folge hatte, und daß dieser Stamm im

Neutralisationstest gegen zahlreiche Stämme aus den Jahren 1953, 1954, 1955 angesetzt, mit diesen identisch ist. Über die virologischen und klinischen Befunde dieser Epidemie werden demnächst unsere Mitarbeiter *Lennartz, Maass* und *Kersting* ausführlich berichten.

Die in England seit 1955 beobachteten aseptischen Meningitiden (als „benigne myalgische Enzephalomyelitis" oder auch als „Nottingham-Meningitis" bezeichnet) scheinen ätiologisch mit den epidemieartig 1955 in Italien aufgetretenen Virusmeningitiden (*Archetti* und *Felicci* [2], *Bradley* [10]) identisch zu sein. Vieles spricht dafür, daß die zeitlichen Einzelepidemien, über die in letzter Zeit im Schrifttum berichtet worden ist, Teile eines Seuchenzuges sind, der große Gebiete Europas heimgesucht hat.

Da m. W. **anatomische Befunde** von an dieser Coxsackie-Meningitis Verstorbenen nicht vorliegen, ist nicht zu entscheiden, ob es sich hier doch um einen ausschließlichen Befall der Meningen oder um eine Meningoenzephalitis handelt. Auch wissen wir nicht, ob die ungewöhnlich hohen Pleozytosen und das Liquorzellbild Ausdruck einer sekundären mesenchymalen Reaktion auf Virusbefall des Parenchyms sind, oder ob sie ausschließlich eine Reaktion auf Virusbefall in den Meningen selbst darstellen. Eine für evtl. zu erwartende Spätschäden wesentliche Frage, ob die Alterationen der Meningen ein größeres Ausmaß erreichen, glauben wir verneinen zu können, beobachten wir doch gerade bei den hohen Zellwerten einen Rückgang innerhalb weniger Tage, eine Tatsache, die gegen die Annahme einer schweren meningealen Infiltration spricht. Nur selten wird berichtet, daß eine leichte Pleozytose nach Rückgang der hohen Zellwerte über Wochen hin bestehen bleibt. Der an sich nicht hohe Eiweißgehalt sinkt durchweg parallel mit dem Rückgang der Zellzahlen.

Die in verschiedenen Erdteilen epidemisch aufgetretenen **neuroviralen Infektionen mit Coxsackie-B-Stämmen** wurden lange als epidemische Pleurodynie bezeichnet, weil die stechenden Schmerzen in der Pleuragegend das vorherrschende Symptom waren. 1951 wurde in Australien über ein Auftreten von Coxsackie-B-Erkrankungen berichtet. 1952 sprechen *Wilkins, Kotze* und *Melvin* (78) in Südafrika von der Coxsackie-B-Infektion als von der „commonest cause of meningoencephalitis in this part of the world". *Stanley, Dorman, Ponsford* (71) weisen darauf hin, daß sie bei Auftreten von Pleurodynien oft schwere Enzephalomyelitiden beobachtet haben. Wir selbst haben bisher keine Enzephalitisform bei Coxsackie-B-Virus-Isolierungen aus dem Liquor beobachtet. Auch diese Meningitiden haben ein kurzes Generalisationsstadium, auf das ein auffallend langes Intervall (2—3 Wochen) mit relativem Wohlbefinden folgt, dann tritt auch im Stadium des zweiten Fieberanstieges das meningeale Syndrom auf. Pleurodynie, Pankreatitis und Orchitis sind Ausdruck der Organmanifestation.

Als meningitische Form einer neuroviralen Infektion ist auch die **lymphozytäre Choriomeningitis** (LCM) aufzufassen, eine in West- und Mitteleuropa seltene Krankheit, die bisher nie in Epidemien, sondern immer nur vereinzelt aufgetreten ist. Der Erreger dieser Krankheit ist ein Virus, das 1934 von *Armstrong* und *Lillie* (3) im Rahmen einer St.-Louis-Epidemie bei Menschen und kurz darauf von *Traub* (72) bei Mäusen entdeckt wurde; das Virus der LCM ist wahrscheinlich primär mäuse-, aber nicht menschenpathogen. Auch hier wieder ein uncharakteristisches, oft länger dauerndes Vorstadium, auf das ein meningitisches Krankheitsbild folgt.

Die in Mitteleuropa, insbesondere in der Tschechoslowakei, Jugoslawien, Polen, Ungarn, Steiermark seit 1953 **epidemieartig auftretenden Fälle von Meningoenzephalitis** verliefen bis zu 70% unter dem Bild der Meningitis. Es konnte in der virämischen Phase aus dem Blut Virus gezüchtet werden. *Verlinde* und Mitarb. (75) haben in einer späteren Phase 2mal Virus aus dem ZNS isoliert. Diese Krankheit dokumentiert sich in ihrer Vollform als eine Meningoenzephalomyelitis, die sich topisch und feingeweblich in spezifischer Weise im Nervensystem manifestiert. Am stärksten betroffen sind das Rückenmarkgrau und die Kleinhirnrinde. Die Art der Übertragung der Infektion durch Zecken rechtfertigt die Bezeichnung „Zeckenenzephalitis". Sie wird auch zentraleuropäische Enzephalitis genannt.

Bei Fehlen ausreichender serologischer Untersuchungen ist noch nicht zu entscheiden, ob die in verschiedenen Ländern Europas aufgetretenen, im allgemeinen gutartig verlaufenen Fälle ähnlichen klinischen Gepräges in Beziehung zu den Enzephalitiden des Fernen Ostens stehen, die dort einen ungewöhnlich schweren Verlauf nehmen. Serologische Beziehungen der russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis und der Louping-ill zur zentraleuropäischen Enzephalitis sind sichergestellt. In Deutschland ist es bis jetzt nicht zu einer epidemieartigen Häufung dieser Fälle gekommen. Ein anschauliches Bild von Beginn, Verlauf und Folgen dieser Krankheit haben Autoren aus Polen (*Przesmycki* und Mitarb.) (59), *Kirkowska* und Mitarb.) (37a), aus der Tschechoslowakei (*Gallia, Rampas, Blaskovic* und Mitarb., *Rasky* und Mitarb. und *Slomin, Hloucal* u. a.) (26), aus Ungarn (*Környey*) (42), aus Jugoslawien (*Ristic* (61), *Kreji* (43), *Kmet* (40), *Lesnicar* (44) u. a. und schließlich aus Österreich (*Grinschgl, Richling* u. a.) (22, 23) vermittelt.

Bei der Infektion mit dem **Enzephalomyokarditis-Virus**, dessen Prototyp das Columbia-SK-Virus ist (von *Jungeblut* und *Sanders* [30] 1940 bei dem Versuch, das von einem Poliokranken stammende Yale-Virus am Nager zu adaptieren, gewonnen), steht die meningitische Form im Vordergrund des Erscheinungsbildes. Nach *Bieling* und *Koch* (6) sind allerdings im Weltschrifttum bisher nur 11 Fälle diagnostisch gesichert. Die Organmanifestation befällt das ZNS und den Herzmuskel, daher auch die Bezeichnung Enzephalomyokarditis. Die Arbeiten von *Bieling* und *Koch* (6) gemahnen in Zukunft bei Fällen ätiologisch ungeklärter Meningitis, der Isolierung dieses Virustyps Aufmerksamkeit zu schenken.

*Melnick* (51) schreibt den ECHO-Viren, Typ 4, 6, 9 und 14, eine ätiologische Bedeutung für meningeale Krankheitsbilder zu, die Stämme 4 und 6 sollen zum ZNS eine besondere Affinität haben. Lähmungen sind bei den durch ECHO-Viren hervorgerufenen Meningitiden nicht beobachtet worden (*Schelokow, Habel* und *McKinstry* [64]).

In meinen Ausführungen habe ich mich auf die Stellung der Meningitis im Rahmen bestimmter in Europa vorkommender Viruserkrankungen des ZNS beschränkt. Sie vermitteln die zur Zeit gegebenen Möglichkeiten der ätiologischen Aufgliederung dieser Infektionen und lassen erkennen, daß wir nicht am Ende, sondern am Anfang einer virologisch-serologisch fundierten Forschung auf dem Gebiet virusbedingter Infektionen des Nervensystems stehen. Es ist anzunehmen, daß die Verwendung weiterer verschiedenartiger Gewebe für Zellkulturen oder eine feinere Abstimmung der Nährmedien auf die Zellkultur und den Erreger zur Entdeckung von Viren führen werden, die sich gleichfalls auf das ZNS prozeßhaft auswirken oder möglicherweise als apathogenes Agens längere Zeit im Nervensystem verweilen und in einer späteren Lebensphase zu einer funktionellen Schädigung neuralen Gewebes führen.

Nach Abschluß des Manuskriptes sind mehrere Arbeiten über die im vergangenen Jahr gehäuft aufgetretenen Virusmeningitiden erschienen: Hennessen, W.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2088. — Odenthal, H. u. Wunder, M.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2090. — Binder, H.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 1653. — Graser, F., Renz, G. u. Sommer, H.: Med. Klin., 52 (1957), S. 43.

Schrifttumsverzeichnis kann vom Autor bezogen werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Pette, Neurolog. Univ.-Klinik, Hamburg 20, Martinistraße 52.

DK 616.831.9 - 002 - 02 : 616.988

Aus der Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona (Ärztl. Dir.: Prof. Dr. med. *R. Aschenbrenner*)

# Therapeutische Probleme bei den praktisch wichtigen Viruskrankheiten

von R. ASCHENBRENNER

**Zusammenfassung:** Trotz der bewundernswerten Ergebnisse der modernen experimentellen Virusforschung, welche für die klinische Medizin in diagnostischer und prophylaktischer Hinsicht bereits wertvolle Fortschritte erbracht haben, ist eine zuverlässige kausale Therapie bei den meisten Viruskrankheiten des Menschen noch nicht möglich. Die Probleme, die sich für den praktischen Arzt bei der Behandlung von Virusinfektionen ergeben, werden am Beispiel der Virusgrippe, des Schnupfens, der APC-Viruskrankheit, der Ornithose, der Poliomyelitis und der Hepatitis epidemica aufgezeigt und kritisch erörtert.

**Summary:** It is still impossible to achieve a reliable causal therapy in most virus diseases of mankind in spite of the admirable results of modern experimental virus research, which has already made such valuable prophylactic and diagnostic advances possible in clinical medicine. Illustrated by the examples of virus-influenza, common cold, APC-virus disease, ornithosis, poliomyelitis, and epidemic hepatitis the problems, which arise for the general practitioner in the treatment of virus infections are outlined and critically discussed.

**Résumé:** Malgré les résultas étonnants de la recherche expérimentale moderne des virus, qui ont déjà apporté à la médecine clinique de précieux progrès en matière diagnostique et prophylactique, il n'a pas encore été possible d'instituer une thérapeutique causale fidèle dans la plupart des maladies à virus de l'homme. L'auteur expose et soumet à la critique les problèmes qui se posent pour le médecin praticien dans le traitement des infections à virus à la lumière de la grippe à virus, du rhume de cerveau, de la maladie à virus APC, de l'ornithose, de la poliomyélite et de l'hépatite épidémique.

Die Behandlung von akuten fieberhaften Krankheiten liegt zunächst fast immer in der Hand des praktischen Arztes. Handelt es sich um **bakterielle Infektionen** und diagnostisch klare Krankheitsbilder — etwa um eine typische fibrinöse Lappenpneumonie oder eine Koli-Pyelitis —, so gelingt es mit Hilfe der antibakteriell wirksamen Sulfonamide oder Antibiotika meist erstaunlich rasch, den Kranken zu entfiebern und den Entzündungszustand zu beseitigen. Schwieriger wird die Aufgabe schon, wenn im hochfieberhaften Anfangsstadium Hinweise auf den Sitz der Entzündung und die Art der Infektionserreger fehlen. Im praktischen Leben wird dann der Arzt meist gleichzeitig versuchen, mit Hilfe von einfachen Laboratoriumsmethoden so rasch wie möglich zu einer ätiologischen Diagnose zu kommen und die zunächst vermutete bakterielle Infektion auf gut Glück mit Sulfonamiden oder Antibiotizis zu bekämpfen. Je nach Anfangserfolg, Schwere der Krankheitssituation, Art des häuslichen Milieus und Temperament des Arztes wird hier mehr oder minder oft eine Krankenhauseinweisung erforderlich werden.

Noch schwieriger liegen die Dinge, wenn es sich gar nicht um eine bakterielle, sondern um eine **Virusinfektion** handelt, und zwar sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht. Glücklicherweise sind auch heutzutage noch Viruserkrankungen beim Menschen zahlenmäßig wesentlich seltener als bakterielle Infektionen. Vielleicht wird ihre allgemein ärztliche Bedeutung in letzter Zeit sogar etwas überschätzt, weil sie geheimnisvoller sind und uns mehr Schwierigkeiten bereiten. Hier soll aber nicht von relativ seltenen Krankheitsbildern die Rede sein, sondern nur von den Viruskrankheiten des Erwachsenenalters, die den praktischen Arzt in seiner täglichen Arbeit häufig beschäftigen. Leider sind wir auch auf diesem begrenzten Gebiet (mit wenigen Ausnahmen) von einer rationellen, stets zuverlässigen Behandlungsweise noch weit entfernt. Die Fülle der experimentellen Bemühungen der Virusforscher hat zwar außerordentlich viel Interessantes zutage gefördert; als Ärzte müssen wir aber offen bekennen, daß das für unsere Kranken unmittelbar Ausmünzbare doch noch recht bescheiden ist.

Diese Einschränkung gilt z. B. auch für die Früherkennung der echten **Virusgrippe** (Influenza), obwohl sich die Schleier, die bisher über die Verlegenheitsdiagnose des sog. grippalen Infekts gebreitet waren, seit einigen Jahren zu lüften beginnen (*W. D. Germer*). Rein klinisch konnte man früher nur die typischen, schweren Grippefälle mit hämorrhagischer Tracheobronchitis oder Pneumonie und ausgeprägter Kreislaufschwäche auch ohne epidemiologischen Zusammenhang erkennen, zumal wenn gleichzeitig eine deutliche Leukopenie vorhanden war. Die leichten, uncharakteristischen Fälle verschwammen im Sammeltopf der saisonbedingten Erkältungskrankheiten, bei welchen eine sekundäre bakterielle Begleitinfektion meist ganz im Vordergrund steht. Für die serologische Differentialdiagnose der echten Grippe hat sich der vieldeutige Hirst-Test in der praktischen Medizin nicht gut bewährt, auch der direkte Virusnachweis im Rachenspülwasser des Patienten bereitet große laboratoriumstechnische Schwierigkeiten. Wesentlich weiter kommt man offenbar mit der Komplementbindungsreaktion, wenn man in fraglichen Fällen termingerecht die Titeränderung der Serumkörper verfolgt (*Isaacs* und *Andrewes, Haas, Lippelt, Lippelt* und *Brand*).

Aus diesen modernen serologischen Untersuchungen haben wir z. B. erfahren, daß im Winter 1950/51 eine heftige Epidemiewelle von Influenza A von Skandinavien her südwärts den Kontinent überzog. Sie erreichte Hamburg in den letzten Dezembertagen und führte Mitte Januar 1951 zu einem gewaltigen Einstrom von Patienten in die Krankenhäuser. Im klinischen Krankengut überwogen ganz auffällig ältere Menschen mit chronischer Emphysembronchitis, sklerotischem Herzleiden oder anderen Alterskrankheiten, während die jüngeren Jahrgänge den Infekt meist zu Hause durchmachten. Da schwere Grippepneumonien fehlten und die Hirst-Reaktionen und Kälteagglutinationen kein eindeutiges Bild ergaben, waren wir damals während der Krankheitswelle keineswegs sicher, daß tatsächlich echte Grippe vorlag. Das erfuhren wir erst ein Jahr später aus den Arbeiten von *Andrewes* und seiner Forschungsgruppe. In der gleichen Zeit grassierte die Grippe A sehr heftig in England, man schätzte die Erkrankungsfälle auf 3 bis 4 Millionen und die Todesfälle auf über 20 000.

Im Gegensatz dazu macht die Virusgrippe B meist nur kleinere, lokal begrenzte Krankheitshäufungen, wie wir es in

Hamburg z. B. im Februar und März 1955 erlebten. Wir hatten in dieser Zeit eine Hausepidemie unter unseren Lernschwestern, bei deren ätiologischer Aufklärung uns die Komplementbindungsreaktion von großem Nutzen war. Leichtere Krankheitsfälle dieser Art sind ja bekanntlich sehr vieldeutig.

*E. Sch., ♀, 19 Jahre, Lernschwester*

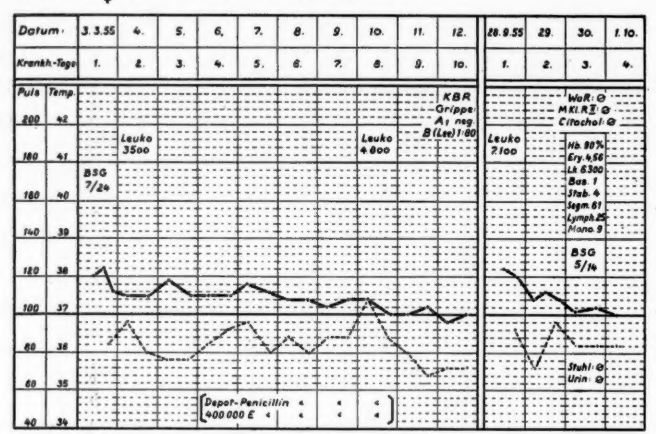



Abb. 1: „Grippaler Infekt", Links leichte Virusgrippe B, rechts rudimentäre Poliomyelitiserkrankung

Abb. 1 zeigt als Beispiel 2 Fieberkurven der gleichen Krankenschwester, die im gleichen Jahr zweimal einen sog. „grippalen Infekt" durchgemacht hat. Im März 1955 handelte es sich ohne Zweifel um eine Virusgrippe B (im Rahmen der Gruppenerkrankung), im September 1955 dürfte eine rudimentäre Poliomyelitis vorgelegen haben. Die Schwester arbeitete damals auf unserer Sonderstation für die künstliche Dauerbeatmung und war akut, wenn auch ganz flüchtig, mit heftigem Husten, Kopfschmerzen und eben angedeuteter Nackensteife erkrankt.

Trotz gewisser Kontroversen in der Literatur darf man heute als gesichert annehmen, daß wir bei der echten Grippe gegen die Virusinfektion selbst auch mit den modernen Breitspektrum-Antibiotizis nichts auszurichten vermögen *(Schramm)*. Es gibt bisher keine antivirale Grippetherapie, sondern höchstens eine antibakterielle Behandlung der sekundären Begleitinfektion des Respirationstraktes. Diese ist aber mit Penicillin oder mit Penicillin-Streptomycin-Gemischen in den allermeisten Fällen ebensogut durchführbar wie mit den teuren und durchaus nicht immer harmlosen Breitspektrum-Antibiotizis *(Aschenbrenner, Dennig)*. Auch die seit langem bewährte Allgemeinbehandlung der entzündlichen Schleimhautprozesse mit medikamentösen und physikalischen Methoden sollte bei der Grippetherapie nicht in Vergessenheit geraten.

*E. L., ♀, 22 Jahre, Herbergs-Helferin*

Abb. 2: Virusgrippe B mittelschwerer Verlaufsform ohne Pneumonie. Heftige Tracheobronchitis

Wesentlich typischer war das Grippebild — ebenfalls im Frühjahr 1955 — bei einer Helferin der Jugendherberge am Stintfang, bei der deutliche klinische Indizien unverkennbar waren: Schüttelfrost, bellender Husten, Brennen im Hals, starke Heiserkeit bei hochroter Verfärbung der Stimmbänder und der Kehlkopfschleimhaut, Leukopenie, langsame Blutsenkung (Abb. 2). Der Titeranstieg der KBR zwischen 5. und 14. Krankheitstag sicherte die Diagnose einer Virusgrippe B mittelschwerer Verlaufsform ohne Pneumonie.

Leider stehen wir massiven und hochvirulenten Grippevirusinfektionen, bei welchen die bakterielle Komponente nur eine untergeordnete Rolle spielt, immer noch recht hilflos gegenüber. Bei den schweren, blitzartig verlaufenden Grippepneumonien versagen alle antibiotischen Mittel. Die Behandlung muß sich ganz auf die Herzmuskelschwäche und den paralytischen Kreislaufkollaps konzentrieren, doch ist der toxische Kreislaufzusammenbruch trotzdem leider in vielen Fällen nicht aufzuhalten. Als Beispiel für eine solche völlig therapieresistente Grippepneumonie sei eine Beobachtung aus dem Frühjahr 1952 angeführt, bei welcher die Sektion eine schwere nekrotisierende Tracheobronchitis und eine typische hämorrhagische, doppelseitige Bronchopneumonie mit Abszedierung ergeben hatte (Abb. 3). Terramycin, Penicillin und Streptomycin

*E. L., ♀, 37 Jahre, Arbeiterin*

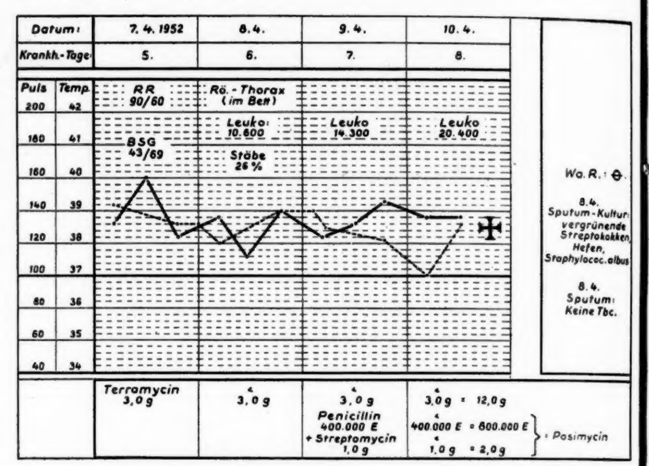



Abb. 3: Schwerste, therapieresistente Grippepneumonie. Exitus im akuten Lungenödem

waren hier ohne jede Wirksamkeit. Trotz mehrfacher Aderlässe und massiver Herz- und Kreislauftherapie verstarb die erst 37j. Patientin im akuten Lungenödem. Ob man sich in Zukunft bei solchen hochtoxischen Krankheitsbildern von einer Cortison- oder Prednisonbehandlung einen wirklichen Nutzen ohne allzu großes Risiko versprechen darf, ist noch nicht ausreichend geklärt. *Heilmeyer* hält auch bei einigen Viruskrankheiten den Versuch für gerechtfertigt, von der Entgiftungs- und Desensibilisierungswirkung der Nebennierenrindenhormone unter Antibiotikaschutz Gebrauch zu machen. Andererseits berichtete *Sabin* bei der Poliomyelitis über einen fulminant zum Tode führenden Erkrankungsfall nach Verabreichung von ACTH *(R. Ch. Berend)*. Auch tierexperimentell wurde jüngst bei der Unschädlichkeitsprüfung von Polioimpfstoffen an Affen nachgewiesen, daß durch hohe Cortisondosen eine erhebliche Resistenzminderung der Versuchstiere gegen kleinste Virusmengen eintritt. Solche Beobachtungen mahnen zu Vorsicht und strenger Kritik.

Auch bei anderen häufigen Viruskrankheiten des Respirationstrakts hat die moderne experimentelle Forschung zwar zur Aufklärung der Ätiologie beigetragen und der Klinik neue Abgrenzungsmöglichkeiten beschert, doch konnte bisher leider auf praktisch-therapeutischem Gebiet kein grundsätzlicher Fortschritt erzielt werden. Hier ist vor allem an den **Schnupfen** zu erinnern — eine alltägliche, aber nicht immer ganz harmlose Krankheit, wenn man ihre Schrittmacherrolle für die verschiedensten Schleimhautprozesse im Nasen-Rachen-Raum, in den Nebenhöhlen und im gesamten Bronchialbaum bei allergisch stigmatisierten Patienten bedenkt. Die Züchtung des Schnupfenvirus ist kürzlich einer englischen Forschungsgruppe unter *Andrewes* in speziellen Gewebekulturen geglückt, doch gibt es auch gegen dieses sehr kleine Virus noch keine spezifische Therapie.

Für die Allgemeinbehandlung und die Bekämpfung der bakteriellen Superinfektion gelten die gleichen Prinzipien wie bei der Virusgrippe. Außerdem sollte hier auch besonders auf eventuell veränderte anatomische Verhältnisse im Nasen-Rachen-Raum und auf allergische Reaktionsweisen geachtet werden. Bekanntlich ist gerade bei dieser banalen Krankheit eine kritische Erfolgsbeurteilung der vielen empfohlenen Behandlungsmaßnahmen außerordentlich schwierig, weil sich alle statistischen Untersuchungen — selbst die mit Plazebopräparaten — im wesentlichen auf die subjektiven Angaben der Patienten stützen müssen. Sehr sorgfältig organisierte Gruppenuntersuchungen in Amerika (an Studenten, Lernschwestern und Industriearbeitern) haben aber erst kürzlich wieder ergeben, daß auch hohe Gaben von Vitamin C und Zitrusbioflavonoiden den Krankheitsablauf nicht eindeutig zu beeinflussen vermögen *(W. L. Franz* c. s., *H. E. Tebrock* c. s.). Ob sich ein Schnupfen wirklich durch sehr frühzeitige Anwendung von antiallergischen Mitteln kupieren läßt *(W. Scharpff)* und bei welchen Patienten, dürfte kaum schlüssig zu beweisen sein. So wird es nach wie vor Geschmacks- oder Temperamentssache bleiben, ob im Einzelfalle gar nichts, wenig oder viel geschieht. Stoiker und Skeptiker werden Bettwärme, Glühwein, ein spannendes Buch und einen Stapel Tempotaschentücher bevorzugen, während die Arznei- und Reklamegläubigen und die Empfindsamen weiterhin zu ihrem Tablettenvorrat in der Nachttischschublade greifen werden. Sicher können aber die subjektiven Beschwerden und die Kopfschmerzen durch die altbewährten Antipyretika und einfachen Mischpulver genauso gut gelindert werden wie durch die teuren modernen Spezialkombinationen und Vitaminpräparate.

Eine ebenfalls mehr oder weniger harmlose **Viruskrankheit der oberen Luftwege,** deren Ätiologie erst in den letzten Jahren durch *Huebner* und Mitarbeiter geklärt werden konnte, haben wir in Hamburg im Spätsommer 1955 in Form einer Stadtrandepidemie mit ca. 1000 Krankheitsfällen kennengelernt. Es handelt sich um einen akuten hochfieberhaften Katarrh mit Rhinitis, Pharyngitis, Halslymphknotenschwellung, Kopfschmerzen und oft einseitiger Konjunktivitis, der im internationalen Schrifttum als acute respiratory disease (ARD) bezeichnet wird. Der Jahreszeit entsprechend macht im Krankheitsbeginn die Differentialdiagnose gegenüber Poliomyelitis nicht selten Schwierigkeiten, zumal vor allem Schulkinder befallen werden; auch Magen-Darm-Symptome wurden gelegentlich beobachtet. Mit Hilfe der modernen Methoden der Gewebekultur wurde in Amerika bei dieser Krankheit ein infektiöses Agens von Virusnatur isoliert, welches zu der sogenannten APC-Gruppe gehört. Bei den Hamburger Krankheitsfällen konnte die Diagnose nachträglich durch den Nachweis von Antikörpern im Patientenserum, das in Philadelphia untersucht wurde, gesichert werden *(Lippelt).* Nach einstimmigem Urteil aller behandelnden Ärzte haben sich auch bei dieser Viruskrankheit alle Antibiotika und Sulfonamide als unwirksam erwiesen *(Glandner, v. Harnack* und *Lippelt, Mumme).*

Erfreuliche und eindeutige Fortschritte haben sich dagegen seit 1948 in der Behandlung der oft recht bedrohlichen **Ornithosepneumonien** ergeben. Hier ermöglichen die modernen Breitspektrumantibiotika — ähnlich wie bei den Rickettsiosen — eine echte kausale (antivirale) Therapie, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, daß die Virustypen der Psittakosegruppe zu den größten Exemplaren dieser Mikroorganismen gehören. Heute wissen wir, daß die von *Hegler* 1929/30 in Hamburg aufgedeckten und eingehend studierten menschlichen Psittakoseerkrankungen nicht nur durch Papageien und Wellensittiche, sondern vor allem auch durch Tauben, seltener durch andere Vögel, übertragen werden *(K. F. Meyer, Mohr).* Die anamnestische „Frage nach den Haustieren" sollte daher bei allen unklaren Pneumonien nie vergessen werden.

Für die spezifische Behandlung einer Ornithose eignen sich am besten Aureomycin, Terramycin oder eines der neueren Tetracyclinpräparate, und zwar in einer oralen Dosierung von 1,5—2,0 g pro die für 6—10 Tage. Auch dem Penicillin scheint eine gewisse Wirksamkeit zuzukommen, wenn auch nur in sehr hoher Dosierung. Wir selbst haben unseren ersten, verblüffenden Erfolg bei einer schweren Taubenornithose im Jahre 1950 mit 12 g Chloromycetin erzielt, doch scheinen bei diesem Mittel gelegentlich Rezidive vorzukommen *(Händel* und *Kühnlein).* Alle genannten Antibiotika führen zu erstaunlich schneller Entfieberung und Detoxikation sowie zu rascher Rückbildung der pneumonischen Infiltrate.

Sehr problematisch ist immer noch die Behandlung der **infektiösen Mononukleose,** des „Drüsenfiebers" *Emil Pfeiffers.* Es ist noch nicht sicher bekannt, ob es sich bei diesem wechselvollen Krankheitsbild um eine strenge Krankheitseinheit handelt, oder ob ätiologisch mehrere lymphotrope Virustypen eine Rolle spielen. Das Drüsenfieber hat eine wahre Proteusnatur und kann sich hinter den verschiedensten Masken verbergen *(E. Glanzmann).* Ohne Zweifel hat seine praktisch-ärztliche Bedeutung seit dem 2. Weltkrieg zugenommen:

**Pfeiffer'sches Drüsenfieber mit schwerer Polyradikulitis. Tetraplegie mit sehr langsamer Rückbildung**

G. Sch., ♀, 20 Jahre, Schülerin

| 12. Tag | 13. Tag | 14. Tag | 3. Woche | 4. Woche | 5. Woche | 6. Woche | 7. Woche | 14. Woche |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Liquor:**<br>21/3 Zellen<br>Pandy (+)<br>Nonne ∅<br>Ges.-Eiw. 1,1 | | **Liquor:**<br>69/3 Zellen<br>Pandy ++<br>Nonne +<br>Ges.-Eiw. 2,4<br>Hang.-Deich. ∅ | **Liquor:**<br>24/3 Zellen<br>Pandy +++<br>Nonne +<br>Ges.-Eiw. 5,0<br>Hang.-Deich. ∅ | | | **Liquor:**<br>17/3 Zellen<br>Pandy ++<br>Nonne ∅<br>Ges.-Eiw. 4,9 | **Liquor:**<br>9/3 Zellen<br>Pandy ++<br>Nonne +<br>Ges.-Eiw. 2,6 |
| **Hang.-Deich.:**<br>1 : 256 +<br>nach Absättigung<br>1 : 64 | | | **Hang.-Deich.:**<br>1 : 256<br>nach Absättigung<br>1 : 64 | | | **Hang.-Deich.:**<br>1 : 32 | | |
| BSG 6/18 | | | | BSG 11/24 | | BSG 27/50 | | |
| | Hb. 93%<br>Ery. 4,76 Mill.<br>Lk. 23 100<br>Stab. 2<br>Segm. 9<br>Lymph. 85<br>Mono. 4<br>z. T. jü. Ly. mon. Kernf. | Lk. 19 200<br>Stab. 4<br>Segm. 9<br>Lymph. 83<br>Mono. 4<br>z. T. jü. Ly. mon. Kernf. | Hb. 100%<br>Ery. 4,68 Mill.<br>Lk. 8 500<br>Stab. 3<br>Segm. 25<br>Lymph. 67<br>Mono. 5<br>z. T. jg. Lymph. mon. Kernf. | Hb. 92%<br>Ery. 4,56 Mill.<br>Lk. 7 800<br>Stab. 3<br>Segm. 31<br>Lymph. 55<br>Mono. 11<br>me. jü. Ly. | | | | |

Es tritt jetzt nicht nur häufiger auf, sondern es befällt auch häufiger als früher ältere Erwachsene und geht häufiger als früher mit ausgeprägter Hepatitis und mit neurologischen Komplikationen einher (*Rominger, Rauch, Deckert*). Man kann heute nicht mehr von einer stets harmlosen Kinder- oder Studentenkrankheit sprechen.

Wir selbst hatten im vorigen Winter eine 20j. Abiturientin zu behandeln, bei der sich in der 2. Krankheitswoche einer typischen infektiösen Mononukleose mit zunehmender Schnelligkeit eine Polyradikulitis Guillain-Barré entwickelte. Die Liquorbefunde sind in der Tab. dargestellt. Das hochbegabte junge Mädchen, das uns später einen ausgezeichneten Erlebnisbericht über seine Krankheit geschrieben hat, litt sehr unter dem unheimlichen Fortschreiten der Paresen; es kam schließlich zu einer fast kompletten Tetraplegie mit Beteiligung der Rückenmuskulatur. Die Erholung machte sehr langsame Fortschritte, der Rückgang der Lähmungen nahm trotz konsequenter physikalischer Therapie und Übungsbehandlung über 10 Monate in Anspruch und ist jetzt noch nicht ganz abgeschlossen. Entsprechend dem Vorschlage von *Rominger* haben wir bei diesem Fall im Krankheitsbeginn Chloromycetin versucht, aber ohne jeden Erfolg.

Auch sonst sind die Literaturberichte über die Wirksamkeit der Antibiotika beim Morbus Pfeiffer zwiespältig, wie auch unsere eigenen Erfahrungen. Gelegentlich haben wir den Eindruck gewonnen, daß leichte, aber protrahierte Krankheitsverläufe mit lange anhaltenden subfebrilen Temperaturen durch sehr energische Schwitzprozeduren (Sandbad) gestoppt werden konnten. Die von *Hartig* gelobte Wirksamkeit des Butazolidins bedarf wohl noch einer Nachprüfung im größeren Rahmen.

Völlig negativ sind leider bisher alle Versuche verlaufen, das infektiöse Krankheitsgeschehen bei der **Poliomyelitis** im aktuten Stadium durch eine gezielte antivirale Therapie zu beeinflussen. Unsere therapeutischen Bemühungen können sich vielmehr nur darauf konzentrieren, alles zu vermeiden, was die natürliche Resistenz des Nervensystems mindert, Schmerzen zu bekämpfen, für Ruhe und Schlaf zu sorgen, sorgfältig auf eine optimale Lagerung der Kranken zu achten und bei eintretenden schweren Komplikationen (Bulbärparalyse, Atemlähmung) rechtzeitig die geeigneten Maßnahmen zu treffen. Jeder praktische Arzt auf dem Lande sollte sich heutzutage, besonders im Epidemiefall, darüber informieren, welche zentralen Behandlungsstellen für Poliomyelitiskranke (bzw. Beatmungsstationen) für seinen Praxisbereich am leichtesten erreichbar sind, in welchem Krankenhaus seiner näheren Umgebung er notfalls rasch eine Tracheotomie oder Intubation vornehmen lassen kann, und welche Transportmöglichkeiten für dringende Erkrankungsfälle mit Erstikkungsgefahr zur Verfügung stehen. Entsprechende Auskünfte vermitteln die Gesundheitsämter und die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Kinderlähmung e. V., Düsseldorf, Düsseltalerstr. 1. Ganz allgemein sollten aber alle Erkrankten und Krankheitsverdächtigen möglichst rasch zur Behandlung oder Beobachtung in einem geeigneten Krankenhaus aufgenommen und isoliert werden.

Die verschiedenen Methoden der apparativen Dauerbeatmung (Eiserne Lunge, Poliomat, Engstroem-Respirator, Lundiagerät, Resutator usw.) und ihre praktischen Ergebnisse haben sich in den letzten Jahren erfreulich verbessert (*Lassen, Dönhardt, H. Marx, P. Walther* u. a.). Ganz offen ist dagegen die Frage, ob es durch eine entsprechend dosierte Sedativbehandlung („Schlaftherapie") im Initialstadium tatsächlich gelingt, das Auftreten oder Fortschreiten von Lähmungen zu verhindern und eine drohende Atemlähmung zu verhüten (*Th. Brehme, F. O. Höring*). Entsprechende vergleichende Untersuchungen an geeigneten Fachkliniken — vor allem mit Phenothiazinderivaten — sind geplant, konnten jedoch bisher noch nicht an einem ausreichend großen Krankengut exakt durchgeführt werden. Sie erfordern besondere Erfahrung und Vorsicht von seiten des Pflegepersonals, damit beginnende Atem- und Kreislaufstörungen nicht übersehen werden.

Prinzipiell sehr ähnlich liegen schließlich die therapeutischen Probleme im Frühstadium der **Hepatitis epidemica** — einer Viruskrankheit, die ebenfalls seit den Kriegs- und Nachkriegsjahren von immer größerer praktischer Bedeutung geworden ist und bei ungünstigem Verlauf zu schwerem chronischem Siechtum führen kann. Auch bei ihr steht uns bisher noch keine kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Wir können nur versuchen, durch Schonung und Schutztherapie den virusbedingten Leberzellschaden zu begrenzen und möglichst rasch zu reparieren. Wegen der Vielfalt der individuellen Verlaufsmöglichkeiten ist eine sichere Erfolgsbeurteilung der zahlreichen vorgeschlagenen Maßnahmen sehr erschwert (*H. Staub*). Im allgemeinen herrscht wohl Übereinstimmung darüber, daß Bettruhe, Wärme, ausreichende Ernährung mit einer kohlehydratreichen und auch relativ eiweißreichen Diät, Stuhlregulierung mit salinischen Abführmitteln und evtl. zusätzliche Vitaminzufuhr (B-Komplex und K) genügen, um leichte und mittelschwere Verlaufsformen zur Abheilung zu bringen. Über die Zweckmäßigkeit der Anwendung von lipotropen Substanzen, Cortison- und Prednisonpräparaten, Tetracyclinpräparaten (zur Darmentgiftung) bei der frischen Hepatitis ist die Diskussion noch ganz im Fluß.

Bei bedrohlich ansteigenden Bilirubinwerten haben sich uns tägliche Duodenalspülungen zur Anregung des Gallenabflusses (i. d. Eingießung von 100 ccm 10%iger Magnesiumsulfatlösung, 30 Minuten Pause, dann 400 ccm 5%ige Dextrose- oder Lävuloselösung) sowie auch der intraduodenale Dauertropf nach *Gutzeit* durch die Nasensonde (2—3 Liter 10—15%iger Dextrose- oder Lävuloselösung ohne Kochsalz, evtl. mit Zusatz von 10 ccm = 2,0 g Cholinchlorid „*Merck*" pro Liter) als am zuverlässigsten wirksam erwiesen (s. a. bei *Dönhardt, Siede, Kalk* und *Wildhirt, Küchenmeister, Kipping*). Vor Methioninanwendung bei beginnender Leberinsuffizienz wurde in letzter Zeit gewarnt (*Sherlock, Summerskill* und *Dawson, Martini, Siede*). Grundsätzlich scheint es uns aber empfehlenswert, Patienten mit Icterus gravis nicht im Hause zu behandeln, sondern sie einer Klinik zu überweisen.

Es ist unverkennbar, daß den hier in therapeutischer Sicht kurz besprochenen Viruskrankheiten pathogenetisch sehr verschiedene Mechanismen zugrunde liegen (*F. O. Höring*). Grippe und Ornithose verlaufen z. B. mit einem deutlich ausgeprägten, hochfieberhaften Generalisationsstadium, während im klinischen Bild der Poliomyelitis und der Hepatitis epidemica die bereits vollzogene Organmanifestation den Hauptakzent gibt. Für jeden Versuch einer direkten antiinfektiösen Behandlung — gerade auf dem bisher so spröden Virussektor — sind solche Gesichtspunkte zweifellos von praktischer Bedeutung. Aber auch bei den Behandlungsmaßnahmen, die nur auf Parenchymschutz, Linderung von Schwellung und Schmerz, Beseitigung von Sekundärinfektionen oder allgemeine Resistenzerhöhung abzielen, sollte man in der täglichen Praxis Zurückhaltung und gesunde Kritik nicht außer acht lassen. Der latente Konsumzwang, den die Industriereklame unseres technischen Jahrhunderts ungehemmt auf suggestible Patienten (und Ärzte) ausübt, darf uns nicht vergessen machen, daß gerade auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten eine „exspektative" Therapie manchmal besser ist als eine allzu „aggressive". Es gehört zum Begriff der ärztlichen Kunst, zwischen einem therapeutischen Nihilismus und einer unkritischen Polypragmasie den richtigen Mittelweg zu finden.

Schrifttum: Aschenbrenner, R.: Therapie Gegenw., 90 (1951), S. 137; Med. Klin. (1954), S. 2017. — Aschenbrenner, R., Dönhardt, A. u. Foth, K.: Münch. med. Wschr. (1953), S. 748. — Behrend, R. Ch.: Die akute Poliomyelitis, Enke Stuttgart (1955). — Brehme, Th.: Medizinische (1955), S. 1570. — Deckert, H.: Dtsch. med. Wschr. (1951), S. 205. — Dennig, H.: Dringliche Krankheiten, Enke Stuttgart (1956). — Dönhardt, A.: Ärztl. Forsch., 4 (1950), S. 373; Therap. Gegenw., 93 (1954), S. 6; Künstliche Dauerbeatmung, Springer Verlag (1955). — Franz, W. L., Sands, G. W., Heyl, H. L.: J. Amer. Med. Ass., 162 (1956), S. 1224. — Germer, W. D.: Mschr. Kinderhk., 104 (1956), S. 92. — Glander, R., Harnack, G. A. v. u. Lippelt, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1147. — Glanzmann, E.: Handbuch der Inn. Med., 4. Aufl., I/1, Springer-Verlag (1952), S. 1233. — Haas, R.: Mschr. Kinderhk., 104 (1956), S. 76. — Händel, F. u. Kühnlein, E.: Med. Klin. (1953), S. 1469. — Hartig, H.: Med. Klin. (1955), S. 1950. — Heilmeyer, L.: Münch. med. Wschr. (1954), S. 460 u. 521. — Höring, F. O.: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 987; Klinische

Infektionslehre, Springer-Verlag (1948). — Huebner, R. J.: J. Amer. Med. Ass., 159 (1955), S. 986. — Isaacs, A., Andrewes, C. J.: Brit. Med. J. (1951), S. 921. — Kalk, H. u. Wildhirt, E.: Therapiewoche, 5 (1954), 5/6, S. 111. — Kipping, H.: Dtsch. med. J. (1954), S. 669. — Küchmeister, H.: Ärztl. Praxis (1954), Nr. 17—19. — Lassen. H. C. A.: in „Poliomyelitis", Georg Thieme, Stuttgart (1956). — Lippelt, H.: Mschr. Kinderhk., 104 (1956), S. 84. — Lippelt, H. u. Brand, G.: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 165. — Martini, G. A.: Acta Hepatol., 4 (1956), S. 252. — Marx, H.: Med. Klin. (1956), S. 428. — Meyer, K. F.: Medicine, 21 (1952), S. 175. — Mohr, W.: Handbuch der Inn. Med., 4. Aufl., I/1, Springer-Verl. (1952), S. 788. — Mumme, C.: Med. Klin. (1956), S. 453. — Rauch, S.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 1767. — Rominger, E.: Med. Klin. (1953), S. 1841. — Scharpff, W.: Dtsch. med. Wschr. (1951), S. 1086. — Schramm, G.: Dtsch. med. Wschr. (1951), S. 1496. — Sherlock, Sh., Summerskill, W. H. J. u. Dawson, A. M.: Lancet (1956), S. 689. — Siede, W.: Med. Klin. (1956), S. 1999. — Staub, H.: 4. Symposion der Freiburger Universitätsklinik (1956). — Tebrock, H. E., Arminio, J. J., Johnston, J. H.: J. Amer. Ass., 162 (1956), S. 1227. — Walther, P.: Schweiz. med. Wschr. (1956), S. 217.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Aschenbrenner, Hamburg-Altona, Allg. Krankenhaus, Med. Abt.

DK 616.988 - 085

# Die Kallusbildung als biochemisches Problem*)

von J. KÜHNAU

**Zusammenfassung:** Der der Kallusbildung zugrunde liegende biologische Prozeß stellt eine Kombination von Wachstum und Entzündung dar. Wie jedes normale Knochenwachstum ist auch die Kallusbildung gekennzeichnet durch Eiweißsynthese, Anbau von N-haltigen Polysacchariden (Mucoitin- und Chondroitinschwefelsäure) und Kalkeinlagerung. Diese drei Phasen und ihre Steuerung durch Hormone (STH, Kortikosteroide) sind mit Hilfe von Isotopenversuchen in allen Einzelheiten analysierbar. Die entzündliche Komponente der Kallusbildung ist durch die sie begleitenden klassischen Symptome der Entzündung leicht nachweisbar; unter diesen sind Leukozytose und Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit von besonderer Bedeutung für eine optimale Frakturheilung.

**Summary:** The underlying process of callus formation is a combination of growth and inflammation. Like any normal growth of bones, the callus formation is characterized by protein synthesis, storage of nitrogen containing polysaccharides (mucoitin- and chondroitin-sulfuric acid) and deposition of lime salts. These three phases and their direction by hormones (hormone of the anterior lobe of the pituitary gland, corticosteroids) can be analysed in detail by means of isotope-tests. This inflammatory component of callus formation can easily be identified by the concomitant classic symptoms of inflammation. Among these, leucocytosis and increase of capillary permeability are of special importance for the optimal healing of a fracture.

**Résumé:** Le processus biologique étant à la base de la formation du cal, constitue une association de croissance et d'inflammation. Comme toute ostéogénèse, la formation du cal se caractérise également par la synthèse protidique, l'adduction de polysaccharides azotés (acide mucoïtine- et chondroïtine-sulfurique) et l'emmagasinage de chaux. Ces trois phases et leur commande par des hormones (STH, corticostéroïdes) peuvent être analysées dans tous leurs détails à l'aide d'essais par les isotopes. La composante inflammatoire de la formation du cal est facilement démontrable, grâce aux symptômes classiques de l'inflammation qui l'accompagnent; parmi ces derniers, la leucocytose et l'augmentation de la perméabilité capillaire sont particulièrement importantes pour la guérison optimum de la fracture.

## I.

Die Erforschung der Kallusbildung und Frakturheilung ist ein gutes Beispiel für die Unentbehrlichkeit der physiologisch-chemischen Betrachtungsweise bei der Analyse klinischer Phänomene. An keinem Modellfall könnte die Notwendigkeit biochemischer Grundlagenforschung in der Medizin besser demonstriert werden als an diesem Fundamentalproblem der Chirurgie.

## II.

Der Vorgang der Kallusbildung an der Frakturstelle eines Röhrenknochens stellt insofern ein Ereignis von allgemein biologischem Interesse dar, als an seinem Zustandekommen zwei biologische Grundphänomene in funktioneller Einheit beteiligt sind, die sonst niemals zusammentreffen. Das eine dieser Phänomene ist das, was der Biochemiker unter **Wachstum** versteht. In der Kallusbildung liegt der seltene Fall eines streng lokalisierten, jedoch (im Gegensatz zum Tumorwachstum) durchaus physiologischen und zweckgerichteten echten Wachstumsvorganges vor, der zeitlich vom allgemeinen Körperwachstum völlig unabhängig ist. In allen normal wachsenden Geweben ist der Eiweißansatz das eigentlich stoffliche Korrelat des Wachstumsprozesses. In den mesenchymalen Strukturen, zu denen der Knochen gehört, superponiert sich beim Wachstum dem Eiweißansatz eine intensive Synthese stickstoffhaltiger Polysaccharide, deren Hauptrepräsentanten im Knorpel und Knochen die Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure sind. Speziell im Knochen ist der Wachstumsprozeß zusätzlich gekennzeichnet durch die **Mineralisierung,** also die Bildung unlöslicher Ca- und P-haltiger Salze vom Apatittyp, die sich nur auf der Basis vorheriger Synthese von Chondroitinsulfat vollziehen kann. Diese drei chemischen Phasen des Knochenwachstums (Eiweißansatz, Polysaccharidsynthese, Mineralisierung), die die Veränderungen des Knochens im Wachstumsalter charakterisieren, finden sich in völlig gleicher Weise auch bei der Kallusbildung. Auch hier ist die Eiweißsynthese gesteigert, wie aus dem auf das Vier- bis Fünffache beschleunigten Einbau von $S^{35}$-markiertem Methionin in den Kallus hervorgeht (1). Daß Eiweißmangel die Frakturheilung verzögert, ist lange bekannt (2, 3). Parallel mit dem Eiweißgehalt steigt die Synthese der an Eiweiß gebundenen Nukleinsäuren im Kallus an (4). Auch im Kallus folgt auf die Eiweißsynthese die vermehrte Bildung von Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure (5), die am 5.—7. Tag nach der Fraktur ihr Maximum erreicht. Daran schließt sich als 3. Phase die Mineralisierung des Kallus an, deren Einzelstadien in Studien mit den radioaktiven P- und Ca-Isotopen aufgeklärt werden konnten. Versuche über die $Ca^{45}$-Aufnahme durch Kallusgewebe bei Ratte (6) und Kaninchen (7) ergaben eindeutig eine starke Erhöhung der Ca-Speicherung im frakturierten Knochen gegenüber normalen Knochen des gleichen Tieres mit einem Maximum, das 11 Tage (Ratte) bzw. 14 Tage (Kaninchen) nach der Fraktur beobachtet wurde. Gleichzeitig wird auch eine erhebliche Steigerung der $P^{32}$-Aufnahme durch den frakturierten Knochen beobachtet (8). Aber während das Maximum der $Ca^{45}$-Aufnahme am 11. Tag eintrat, wurde das der $P^{32}$-Aufnahme im Rattenkallus schon am 4. Tag festgestellt. Diese Diskrepanz ließ sich nicht mit der Annahme einer ausschließlich gleichzeitigen Verwendung von Kalzium und Phosphor zum Aufbau von Apatit erklären, sondern deutete darauf hin, daß der aufgenommene Phosphor noch anderen Zwecken dient als der Apatitsynthese. Schon 1940 hatten *Roche* und *Mourgue* (9) nachgewiesen, daß zu Beginn der Kallusbildung beim Menschen der Quotient Ca/P im frakturierten Knochen kleiner (die P-Konzentration also größer) ist als der im Apatit vorliegenden Ca/P-Relation entspricht. Das bedeutet also, daß im Kallusgewebe anfänglich mehr Phosphor eingelagert wird, als zur Knochensalzbildung benötigt wird. Der bevorzugte Einbau von Phosphor in Kallusgewebe beruht offenbar auf der Synthese organischer P-Verbindungen (4) während der Frühstadien der Frakturheilung,

*) Referat, gehalten auf der 78. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Chirurgie, 7. Dezember 1956.

und zwar scheinen als Produkte dieser Synthese neben Ribonukleinsäuren (10) in erster Linie instabile energiereiche Verbindungen vom Typ des Adenosintriphosphates (ATP) in Frage zu kommen, da die $P^{32}$-Aktivität nach dem 4. Tag bei der Ratte im Kallus schnell wieder abnimmt (8), die in Frage kommende P-Verbindung also bald wieder verschwindet. Die frühzeitige Anwesenheit größerer ATP-Mengen im Kallus erscheint um so plausibler, als der Energiebedarf des Wachstumsprozesses, wie er bei der Kallusbildung vorliegt, sehr beträchtlich ist. Dem entspricht, daß ATP-Injektionen die Frakturheilung beschleunigen (11).

Die ursprüngliche Annahme (12), daß die P- und Ca-Aufnahme durch den Kallus auf vermehrtem Austausch der Salze an der Knochenoberfläche im Sinne eines Gleichgewichtes zwischen fester und gelöster Phase („recrystallisation") beruhe, mußte verlassen werden, nachdem der Nachweis gelungen war, daß im verknöchernden Kallus ein irreversibler Prozeß der Knochensalzbildung erfolgt und die neu eingebauten Kalksalze nicht durch Austausch, sondern ausschließlich durch Abbau (Resorption) des Knochens entfernt werden können. Dieser Abbau erfolgt beim normal wachsenden Knochen in der Epi- und Metaphyse erheblich schneller als im Schaft (6, 13); umgekehrt ist auch die $Ca^{45}$-Aufnahme des Knochens unter physiologischen Wachstumsverhältnissen in der Epiphysenregion am größten (6). Die Wachstumsintensität des intakten Knochens ist also in der Epiphysengegend am stärksten ausgeprägt.

Gegenüber diesen stofflichen Vorgängen, die das normale Wachstum kennzeichnen und sich an allen wachsenden Knochen gleichmäßig abspielen, ist der Prozeß der Kallusbildung nur in einer Hinsicht unterschieden: in der **Lokalisation.** Während beim normalen Längenwachstum die Stoffwechselprozesse am Epiphysenende am intensivsten ablaufen, verlagert sich das Maximum der biochemischen Aktivität beim frakturierten Knochen in die Diaphyse, also die Nähe des sich ausbildenden Kallus. In normalem Knochen, besonders wenn er wächst, ist sowohl der Aschegehalt als auch die Geschwindigkeit der Aufnahme von $Ca^{45}$ und $P^{32}$ in der Epi- und Metaphyse weitaus größer als im Schaft; im frakturierten Knochen liegen die Verhältnisse dagegen genau umgekehrt (6, 12). Dabei ist diese Umkehr der Stoffwechselintensitäten zunächst nur bedingt durch das plötzliche Einsetzen eines lebhaften, im frakturierten Schaft an der Stelle der Kallusproduktion lokalisierten, im normalen Schaft fehlenden Wachstumsprozesses, dessen Effekt bald noch durch eine gegenteilige Entwicklung in der Epiphysenzone verstärkt wird, indem die Mineralisierungstendenz der Epiphysenregion (gemessen an der Aufnahme von $Ca^{45}$ sowie am Aschengehalt) mit fortschreitender Kallusbildung weit unter die Norm absinkt, ja sogar von einem Knochensalzverlust aus den Diaphysenenden abgelöst wird (6). Die gesamte Wachstumstendenz des Knochens verschiebt sich also nach einer Fraktur von der Epiphysenzone weg zum Schaft und konzentriert sich im Kallus.

Die Abnahme des Epiphysenwachstums im frakturierten Knochen weist bereits darauf hin, daß die Kallusbildung kein ausschließlich lokales Geschehen ist. Dieses wird noch deutlicher, wenn man das Verhalten des nicht von der Fraktur betroffenen Knochens während der Kallusproduktion analysiert. Schon 1953 zeigten *Wilkinson* und *Leblond* (8), daß die Erhöhung der $P^{32}$-Aufnahme nach einer Humerusfraktur nicht nur im kallusbildenden Schaft, sondern auch im gesunden Humerus, wenn auch in geringerem Umfang, nachweisbar ist. Auch der **Umsatz von $Ca^{45}$** ist nach einer Fraktur in den gesunden Knochen der gleichen und der Gegenseite verändert, und zwar im Sinne einer verstärkten $Ca^{45}$-Abgabe aus den Epiphysenregionen (6). Offenbar antwortet der Gesamtorganismus auf eine Fraktur mit komplexen Reaktionen, die das gesamte Knochensystem in den Dienst der lokalen Kallusproduktion stellen. Da die Kallusbildung ein Wachstumsprozeß ist, müssen bei ihrer Einstellung auf ein optimales Maß die gleichen Regulationsmechanismen im Gesamtorganismus wirksam sein, die die Einzelreaktionen des Wachstumsvorganges koordinieren. Hierzu gehören in erster Linie das „Wachstumshormon" des Hypophysenvorderlappens (STH) und die Glykosteroide der Nebennierenrinde.

Es ist kein Zufall, daß das STH am Knochen des hypophysenlosen Tieres genau die gleichen dreiphasischen Veränderungen hervorruft, die für das normale Knochenwachstum charakteristisch sind: verstärkten Eiweißansatz (gemessen am Einbau von Methionin) (14, 15), darauffolgend vermehrte Bildung von Chondroitinsulfat (gemessen am Einbau von Sulfat-$S^{35}$) (16) und endlich bevorzugte Einlagerung von Kalzium (als $Ca^{45}$) in die Epiphysenregion des Knochens (17). Demgegenüber ist beim hypophysenlosen Tier die Aufnahme von Sulfat-$S^{35}$ in den Knorpel und von $Ca^{45}$ in den Knochen blockiert; Kalzium und Sulfat stauen sich im Plasma an (16, 17). — Die Wachstum und Kallusbildung fördernde Wirksamkeit des STH wird nach oben begrenzt durch die proteinkatabolen Glykosteroide der Nebennierenrinde (Cortison und Hydrocortison), deren verstärkte Aktivität während der Kallusbildung sich in den unter Umständen enormen N-Verlusten im Harn nach Frakturen zu erkennen gibt. Im Verlauf dieses „catabolic response" können dem Körper bis 300 g N = fast 2 kg Eiweiß verlorengehen (18). Daß die Nebennieren für das Negativwerden der N-Bilanz verantwortlich sind, geht aus dem Verschwinden des „catabolic response" nach Adrenalektomie hervor (19, 20). Bei dieser Phase verstärkten Eiweißzerfalles handelt es sich nicht um eine unspezifische Stress-Folge (19), sondern um einen auf den ersten Blick schwer verständlichen Regulationsmechanismus, dessen Sinn offenbar nicht nur der ist, den Wachstumsimpuls des STH zu limitieren, sondern der vor allem eine gleichmäßige, von der Ernährung unabhängige Bereitstellung energieliefernder Kohlenhydrate durch Neubildung aus Eiweiß (Glukoneogenie) garantieren soll. Auf den hohen Energiebedarf der Kallusbildung wurde oben hingewiesen. Mit dieser Wirkung sind die glykogenen Steroide der Nebennierenrinde ausgesprochene Antagonisten des STH; in der Tat hemmt Cortison die Kallusbildung und Frakturheilung (21, 22), und umgekehrt unterdrückt STH den Eiweißzerfall nach Frakturen und Traumen (23). Offenbar stellt das System STH-Cortison (bzw. Cortisol) einen für den Verlauf der Kallusbildung unentbehrlichen Regelmechanismus dar.

## III.

Die zweite der kausalen Komponenten, die die eingangs erwähnte Sonderstellung der Kallusbildung im Bereich biologischer Vorgänge bedingen, besteht in dem **entzündlichen Charakter der Gewebsreaktion,** die der Kallusbildung zugrunde liegt. Erst die Erkenntnis von der Doppelnatur der Kallusbildung als einer Kombination von Wachstum und Entzündung macht die ganze Problematik dieses Vorganges deutlich. *Küntscher* (24) war wohl der erste, der ihn als einen Entzündungsprozeß deutete und darauf hinwies, daß am Ort der Frakturheilung alle Zeichen einer echten Entzündung (lokale Azidose, Milchsäure- und Natriumanreicherung, Steigerung der Kapillardurchlässigkeit, Leukozytose usw.) anzutreffen sind. Diese Interpretation der zur Ausbildung des Kallus führenden Gewebsreaktion als einer sterilen Entzündung bedingt die Folgerung, daß am Ort der Kallusbildung sich alle jene hochaktiven Wirkstoffe („Entzündungsstoffe") vorfinden müssen, welche nach *Menkin* (25) die Einzelsymptome der Entzündung hervorrufen. Wenn auch diese Wirkstoffe (Leukotaxin, Exudin, Pyrexin, „leucocytosis-promoting factor" [LPF], Phagocytin) im einzelnen noch nicht im Bereich des sich entwickelnden Kallus nachgewiesen worden sind, so ist doch sicher, daß sie dort entstehen müssen, denn jede sterile Zellschädigung oder Muskelquetschung, wie sie zwangsläufig den Frakturvorgang begleitet, setzt im geschädigten Gewebe nachweisbare Mengen echter, von Histamin verschiedener Entzündungsstoffe frei (26). Diese Produktion von Entzündungsstoffen im Kallusgewebe läßt sich auch daraus ablesen, daß während der Frakturheilung im Blutplasma eine Vermehrung der $\alpha$-Globuline auftritt (28), also gerade

derjenigen Eiweißfraktion, in der sich alle oder die meisten Entzündungsstoffe vorfinden (27).

Die Produktion von Entzündungsstoffen fügt sich in ganz ungewöhnlich zweckmäßiger Weise dem Gesamtgeschehen bei der Kallusbildung ein. Die bestbekannten von ihnen (Leukotaxin, LPF, Exudin) bewirken die charakteristische Steigerung der Kapillardurchlässigkeit und Leukozytenansammlung im entzündeten Gewebe, hier also im Kallus. Die Zunahme der Durchlässigkeit der Kapillarwände im Kallusareal erscheint im höchsten Maße sinnvoll, wenn man bedenkt, daß die Kallusbildung gleichzeitig ein mit Eiweißansatz verbundener Wachstumsprozeß ist, und daß infolge der erhöhten Permeation eiweißhaltiger seröser Flüssigkeit durch die Kapillarmembran in das Kallusgewebe hinein dessen Eiweißbedarf in optimaler Weise gedeckt werden kann. Die Leukozytose im Kallusgebiet wiederum dient in hervorragender Weise dem Zweck, den Kallus mit den von ihm zur Synthese von Kollagen, Chondroitinsulfat und Apatit benötigten Enzymen zu versorgen, denn die Leukozyten sind ungewöhnlich reich an Proteasen, Glucuronidase, Sulfatasen und alkalischer Phosphatase, wobei zu berücksichtigen ist, daß diese Enzyme ebenso spaltende wie synthetisierende Funktionen haben. Vor allem die alkalische Phosphatase, deren Bedeutung für den Mineralisationsvorgang im Knochen außer Zweifel steht, wird offenbar dem Kallus durch die Leukozyten zugeführt, deren Gehalt an diesem Ferment während der Frakturheilung stark erhöht ist und etwa am 4. Tag nach der Fraktur ein Maximum erreicht, das dem Drei- bis Fünffachen der Norm entspricht (29, 30). Aus den im Kallusgebiet verbleibenden und dort zerfallenden Leukozyten wird die Phosphatase freigesetzt und an den Kapillarmembranen des Kallusgewebes deponiert (31).

Dieser keineswegs vollständige Überblick über einige Ergebnisse und Probleme moderner Kallusforschung möge Zeugnis davon ablegen, wie wertvoll und fruchtbar die Zusammenarbeit mit dem biologischen Chemiker gerade für den Chirurgen sein kann.

Schrifttum: 1. Middlesworth, L. van: Arch. Biochem., 43 (1953), S. 458. — 2. Howes, E. L., McKeown, R. M.: Arch. Surg., 29 (1934), S. 786. — 3. Rhoads, J. E., Kasinkas, W.: Surgery, 11 (1942), S. 38. — 4. Hashikura, K., Ito, K., Yoneda, T., Ishigami, H.: Radioisotopes (jap.), 3 (1954), S. 34. — 5. Hudack, S. S., Blunt, J. W., Higbee, P., Kearin, G. M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 72 (1949), S. 526. — Maurer, P. H., Hudack, S. S.: Arch. Biochem., 38 (1952), S. 49. — 6. Bauer, G. C. H.: Acta orthop. Scand., 23 (1954), S. 169, 192, 247. — 7. Imanaga, H., Cho, M., Kurita, J., Nozaki, N.: Nagoya J. med. Sci., 15 (1952), S. 141. — 8. Wilkinson, G., Leblond, C. P.: Surg., Gynec., Obstetr., 97 (1953), S. 143. — 9. Roche, J., Mourgue, M.: C. r. Soc. Biol., 134 (1940), S. 277. — 10. Aquila, N.: Arch. sci. med., 94 (1952), S. 288. — 11. Montorsi, W., Morisi, M.: Atti soc. lombard. sci. med. biol., 8 (1953), S. 363. — 12. Bohr, H., Sørensen, A. H.: J. Bone Joint Surg., 32 A (1950), S. 567. — Nevman, W. F., Mulryan, B. J.: J. Biol. Chem., 185 (1950), S. 705. — Ruf, F.: Arch. klin. Chir., 267 (1951), S. 209. — 13. Urist, M. R., McLean, F. C.: J. Bone Joint Surg., 23 (1941), S. 1. — 14. Gordan, G. S., Bennett, L. L., Li, C. H., Evans, H. M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 65 (1947), S. 317. — 15. Copp, D. H.: The Hypophyseal Growth Hormone (ed. R. W. Smith, O. H. Gaebler, C. N. H. Long), Blakiston (1955), S. 186. — 16. Ellis, S., Hublé, G., Simpson, M. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 84 (1953), S. 603. — 17. Ulrich, F., Reinhardt, W. O., Li, C. H.: Acta endocrinol., 10 (1952), S. 97, 117. — 18. Beattie, J.: Brit. med. J., 2 (1947), S. 813; Sem. méd. (1948), 2, S. 97. — 19. Ingle, D. J., Ward, E. O., Kuizenga, M. H.: Amer. J. Physiol., 149 (1947), S. 418. — 20. Noble, R. L., Toby, C. G.: J. Endocrinol., 5 (1948), S. 303. — 21. Fontaine, R., Mandel, P., Wiest, E.: Medizinische (1952), S. 899. — 22. Blunt, J. W., Plotz, C. M., Lattes, R., Howes, E. L., Meyer, K., Ragan, C.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 73 (1950), S. 678. — 23. Cuthbertson, D. P., Shaw, G. B., Young, F. G.: J. Endocrinol., 2 (1941), S. 468, 475. — 24. Küntscher, G.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 191 (1955), S. 189. — 25. Menkin, V.: Newer concepts of inflammation. Thomas, Springfield (1950). — 26. Menkin, V.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 80 (1952), S. 223. — 27. Dillon, M. L., Cooper, G. R., Menkin, V.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 65 (1947), S. 187. — 28. Gjessing, E. C., Ludewig, S., Chanutin, A.: J. Biol. Chem., 170 S. 551. — Stern, K. G., Reiner, M.: Yale J. Biol. Med., 19 (1946), S. 67. — Morisi, M., Salvaneschi, S., Terragni, R.: Minerva ortop., 7 (1956), S. 223. — 29. Valentine, W. N., Beck, W. S., Follette, J. H., Mills, H., Lawrence, J. S.: J. Lab. Clin. Med., 44 (1954), S. 219. — 30. Utsunomiya, S., Yoshimura, K.: Igaku to Seibutsugaku (jap.), 25 (1952), S. 302. — 31. Utsunomiya, S., Matsuda, T.: Igaku to Seibutsugaku (jap.), 26 (1953), S. 213.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. J. Kühnau, Physiol.-Chem. Univ.-Institut, Hamburg 20, Martinistr. 52.

DK 616.71 - 001.52

Aus dem Strahleninstitut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Prévôt*)

# Über die Entwicklung der radiologischen Diagnostik während der Nachkriegszeit

von R. PRÉVÔT

**Zusammenfassung:** Es wird über die Entwicklung der röntgendiagnostischen Untersuchungsmöglichkeiten während der Nachkriegszeit berichtet. Im Vordergrund steht die Einführung der wasserlöslichen resorbierbaren Kontrastmittel. Sie haben sich in der Myelographie, der Angiokardiographie, der Lienoportographie und schließlich auch in der Cholangiographie auf das beste bewährt.

In der Seriographie und der Kinematographie haben zur Verminderung der Strahlenbelastung die Hartstrahltechnik sowie die Anwendung des Bildwandlers wesentlich beigetragen. Neue Methoden der Schichtdarstellung erlauben die Herstellung von Horizontalschnitten durch den menschlichen Körper. Belichtungsautomaten setzen die Zahl der Fehlbelichtungen auf ein Minimum herab.

**Summary:** Report is given on advancements in the field of radio-diagnostic methods of investigation during the post-war years. In the foreground stands the introduction of water-soluble absorbable radio-opaque materials. They have proved their outstanding value in myelography, angiocardiography, lienoportography, and finally also in cholangiography.

In the field of seriography and of cinematography the technique of hard rays as well as the employment of picture modulator have considerably diminished the damage caused by radiation. New methods of tomography permit the performance of horizontal tomography through the human body. Automatic exposure-meters diminish the number of faulty exposures to a minimum.

**Résumé:** Rapport de l'évolution des possibilités d'exploration radiodiagnostique dans l'après-guerre. L'introduction de nouveaux agents de contraste hydrosolubles et résorbables se situe au premier plan. Ils ont brillamment fait leurs preuves dans la myélographie, l'angiocardiographie, la liénoportographie ainsi que dans la cholangiographie.

En sériographie et en cinématographie, la technique des rayons durs ainsi que l'application de l'amplificateur ont essentiellement contribué à diminuer l'exposition aux rayons-X. De nouvelles méthodes planigraphiques permettent d'obtenir des coupes horizontales du corps humain. Des appareils automatiques d'exposition réduisent à un minimum les clichés manqués.

Die Anwendung der medizinischen Radiologie hat in den letzten Jahrzehnten sowohl auf diagnostischem als auch auf therapeutischem Gebiet eine immer zunehmende Bedeutung erlangt. Neben die Röntgen- und Radiumstrahlen sind durch Spaltung der Elemente die künstlichen radioaktiven Stoffe getreten. Neuartige Verfahren der Elektronenbeschleunigung erzeugen Strahlen von ungewöhnlichem Durchdringungsvermögen.

In einem sehr umfangreichen Referat hatten *Holthusen* und seine Mitarbeiter im Jahre 1947 den Stand der radiologischen Forschung in Deutschland aus den Jahren 1938—1946 geschildert (Fiat Review of German Science, Bd. 84, *Dietrich*sche Verlagsbuchhandlung Wiesbaden) und damit eine Brücke zu denjenigen Nationen geschlagen, mit denen während des Krieges ein wissenschaftlicher Gedankenaustausch nicht möglich war. Da in letzter Zeit bereits mehrfach in dieser Zeitschrift in Sammelreferaten und Einzelarbeiten über den gegenwärtigen Stand der Strahlentherapie einschließlich der künstlichen radioaktiven Substanzen berichtet wurde, beschränke ich meine Ausführungen auf Wunsch der Schriftleitung ausschließlich auf die Röntgendiagnostik.

Neben einer zunehmenden Betonung der funktionellen Vorgänge waren es vor allem neue **Kontrastmittelmethoden,** die auf den verschiedensten Gebieten der Diagnostik zu einer Erweiterung unserer bisherigen Möglichkeiten führten. Es handelte sich hierbei fast ausschließlich um wasserlösliche, resorbierbare, jodhaltige Kontrastmittel, die je nach ihrem Anwendungsgebiet in verschiedenen Viskositätsgraden hergestellt werden konnten. In der Neurologie waren wasserlösliche Kontrastmittel für die Darstellung der Hirngefäße bereits bekannt, die ersten Berichte über Myelographien mit wasserlöslichen Kontrastmitteln erreichten uns jedoch erst in den Jahren 1946/47. Ihre Anwendung wurde vor allem durch Berichte aus dem schwedischen und amerikanischen Schrifttum gefördert, die die Bedeutung des Bandscheibenprolapses für das Ischiassyndrom in den Vordergrund stellten und daraus eine operative Behandlung ableiteten.

Wenn diese neuen Erkenntnisse und die daraus gezogenen Konsequenzen in Deutschland zunächst auch auf eine wohlbegründete Zurückhaltung stießen, so mußte man doch die bisherigen Vorstellungen über die Ätiologie der sogenannten „Neuritis lumbosacralis" korrigieren und sowohl die Diagnostik als auch die Therapie dieses Krankheitsbildes einer Revision unterziehen. Aus dem ursprünglich intern-neurologischen Problem war ein chirurgisch-röntgenologisches geworden.

Damit rückten die zunächst von schwedischen Radiologen *(Arnell, Lindström* und *Lindblom)* entwickelten aktiveren Untersuchungsmethoden auch bei uns in Deutschland, wenigstens vorübergehend, in den Vordergrund *(Reischauer, Hässler, Scheller, Bücker* und *Gronemeyer),* nachdem die von *Lindblom* empfohlene direkte Kontrastdarstellung des Nucleus pulposus durch transversale Bandscheibenpunktion ebensowenig Anklang gefunden hatte wie die von *Knutsson* angeregte **Peridurographie.** Die Abrodilmyelographie in Kombination mit Pantocain hatte gegenüber der Myelographie mit Jodölen nicht nur den Vorteil einer gleichmäßigen Darstellung der gesamten Nervenfasern der cauda equina bis in die Peripherie der Wurzeltaschen hinein, sondern darüber hinaus den einer restlosen Resorption des Kontrastmittels. Kompressionen der Nervenfasern durch prolabiertes Bandscheibengewebe ließen sich mit dieser Methode, wie aus zahlreichen Veröffentlichungen hervorgeht, unvergleichlich besser nachweisen als mit dem stark kohärenten, oft in Tropfen ausfallenden, nicht resorbierbaren Jodipin.

Daneben versuchte man auch schon auf indirektem Wege, Bandscheibendegenerationen durch Erniedrigung des Intervertebralraumes oder den röntgenologischen Nachweis einer entsprechenden Schonhaltung, Achsenverschiebung bzw. Entlastungsskoliose zu erfassen, indem die Aufnahme nicht wie üblich in horizontaler Seitenlage, sondern unter Belastungsbedingungen in aufrechter Stellung hergestellt wurden. Wir verfügen heutzutage über genügend Zusatzgeräte, mit denen es möglich ist, am aufrecht stehenden Patienten umschriebene Abschnitte bzw. die gesamte Wirbelsäule unter den normalen Belastungsbedingungen oder in der von *Knutsson* empfohlenen maximalen Beugung und Streckung im Röntgenbild darzustellen und somit die Beweglichkeit der einzelnen Segmente zu überprüfen.

Für den erfahrenen Fachmann können derartige Aufnahmen als Ergänzung zum klinischen Befund und den neurologischen Ausfallserscheinungen bereits von großem diagnostischem Wert sein.

Eine neue Epoche der kardiologischen Diagnostik eröffnete in den Jahren 1948/50 die routinemäßige **Kontrastdarstellung des Herzens und der großen Gefäße,** mit Hilfe von Serienaufnahmen bzw. der Kinematographie *(Janker),* die sogenannte Angiokardiographie. Obwohl die Methode bereits 1937 von *Castellanos, Pereiras* und *Garcia* bei Kindern und 1939 von *Robb* und *Steinberg* beim Erwachsenen erstmalig angewandt worden war, so bedurfte es zu ihrer routinemäßigen Anwendung doch noch der Lösung vieler technischer Probleme.

Heute besitzen wir bereits gut durchkonstruierte Serienaufnahmegeräte, die im Großformat 35/35 cm in 2 zueinander senkrechten Ebenen bis zu 12 Aufnahmen pro Sekunde herstellen bzw. Kinoapparaturen mit einer Bildfrequenz von 24 Aufnahmen pro Sekunde.

Die Indikation zu derartigen Untersuchungen, bei denen das Kontrastmittel unter starkem Druck innerhalb von 1 bis 2 Sekunden entweder über eine starke Kanüle in die linke Armvene oder aber durch einen Hohlkatheter unmittelbar in den rechten Vorhof injiziert wird, bleibt im allgemeinen beschränkt auf die Klärung angeborener Herzfehler.

Für spezielle Fragestellungen des Gefäßsystems, z. B. für die Diagnose der angeborenen Isthmusstenose, hat sich eine direkte Kontrastdarstellung der Aorta als notwendig erwiesen, weil das auf i.v. Wege gegebene Kontrastmittel nach seiner Passage über den Lungenkreislauf unter Umständen schon allzusehr verdünnt ist, um noch eine exakte Darstellung der Aorta zu gewährleisten. In derartigen Fällen erfolgt die Injektion des Kontrastmittels nach *Castellanos* durch einen von der Arteria brachialis bis zur Aortenwurzel vorgeschobenen Katheter.

Da derart eingreifende diagnostische Maßnahmen nicht nur eine allgemeine Gefährdung des Patienten darstellen (0,4 bis 1% Mortalität), sondern infolge der großen Bildfrequenz auch gleichzeitig eine erhebliche Strahlenbelastung, muß selbstverständlich eine exakte Indikation vorausgesetzt werden.

Hinsichtlich der Strahlenexposition hat der sogenannte Bildwandler zu einer wesentlichen Verringerung der Gefahr beigetragen. Leider ist der Bildausschnitt der üblichen Modelle noch zu klein (15 cm), um eine ausreichende Übersicht über alle Herzhöhlen und großen Gefäße zu vermitteln, doch sind in letzter Zeit Bestrebungen im Gange, den Röhrendurchmesser zu vergrößern.

Das Prinzip der Konstruktion besteht in der Umwandlung des Röntgenschirmbildes in ein umgekehrtes, verkleinertes Elektronenbild von 500mal stärkerer Helligkeit. Durch ein entsprechendes Linsensystem wird dieses Anodenbild wieder aufgerichtet und auf das 5fache vergrößert. In der Röntgenkinematographie, beim Einführen von Herzkathetern, bei der Fremdkörpersuche sowie bei der Reposition und beim Nageln von Frakturen hat sich der Bildwandler bereits auf das beste bewährt.

Eine ungewöhnliche Bereicherung unserer Kenntnisse über die Ursache des portalen Hochdruckes bzw. die veränderten Strömungsverhältnisse bei der Leberzirrhose brachte die von *de Sousa Pereira* erstmalig 1951 durchgeführte sowie von *Abeatici, Campi* und *Leger* ausgebaute **Lienoportographie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln.** Während *Pereira* eine der Milzvenen vom eröffneten Bauch aus punktierte, empfahlen *Abeatici, Campi* und *Leger* die perkutane Injektion des Kontrastmittels in das Milzparenchym. Inzwischen haben sich zahlreiche europäische Autoren um die routinemäßige Entwicklung der Methode verdient gemacht *(Bahnson, Sloan* und *Blalock, Aurig, Süsse, Kothe* und *Scholtz, Gvozdanovic* und *Hauptmann* sowie viele andere).

Nach blinder perkutaner Punktion der vergrößerten Milz mit einer verhältnismäßig kräftigen Kanüle werden unter Druck 20 ccm eines 70%igen Jodurons etwa 2—3 cm tief in

das Parenchym injiziert. Von hier aus gelangt das Kontrastmittel über die Milzvene in die Pfortader und verschwindet dann unter Anfärben des Leberparenchyms (kapillare Phase) in der unteren Hohlvene. Da der Kontrastmitteltransport über die Pfortader verhältnismäßig schnell vor sich geht, ist es notwendig, die einzelnen Füllungsphasen mit Hilfe von Serienaufnahmen festzuhalten.

1955 hat *Wannegat* auf Vorschlag von *Henning* und *Kalk* zur Verminderung von Komplikationen empfohlen, den Eingriff unter laparoskopischer Kontrolle vorzunehmen. Er hat an einem umfangreichen Material bestätigt, daß es nicht nur möglich ist, in exakter Weise extrahepatisch bedingte Abflußbehinderungen aufzudecken und einen Einblick in den Umgehungskreislauf zu gewinnen, sondern auch unter Auswertung direkter oder indirekter Zeichen am portalen Gefäßbaum der Leber selbst frühzeitig krankhafte Veränderungen zu erfassen.

1952 entwickelten *Langecker, Harwart* und *Junkmann* (Schering AG) ein neues intravenös zu verabfolgendes Gallenkontrastmaterial, das unter dem Namen *Biligrafin* in den Handel kam. Schon wenige Minuten nach der Injektion wird das Präparat in die Gallenwege ausgeschieden, so daß es zu einer deutlichen Kontrastdarstellung kommt. Die Füllung bleibt etwa 20 Minuten lang bestehen, dann fließt das Kontrastmittel in das Duodenum bzw. die Gallenblase ab. Damit war erstmalig die Möglichkeit gegeben, ohne operativen Eingriff *(Royer, Kalk)* die intra- und extrahepatischen Gallengänge zu füllen. Allerdings muß eine annähernd normale Leberfunktion vorausgesetzt werden.

Um die klinische Erprobung der Methode haben sich vor allem *Teschendorf, Hornykiewitsch, Frommholdt* und *Pannhorst* verdient gemacht.

Als Hauptindikation dieser sogenannten **Cholangiographie** gilt der Nachweis von nicht schattengebenden Steinen innerhalb der Gallenwege, und zwar sowohl bei postoperativer Steinbildung als auch besonders bei der Suche nach Steinen, die trotz Choledochussondierung nach Cholezystektomie in den Gängen zurückgelassen wurden. Vor Einführung der intraoperativen Cholangiographie blieben nach *Hess, Loose, Pribram, Byrne* u. a. in etwa 10—20% aller an der Gallenblase operierten Kranken Steine in den intrahepatischen Gallenwegen zurück.

Es gelingt ferner, mit Hilfe pharmakologischer Tests organische Stenosen von atonischen und hypertonischen Dyskinesien abzugrenzen.

In der Magen-Darm-Diagnostik hatten die von *Berg, Pansdorf, Gutzeit* und *Kuhlmann* so vielversprechend begonnenen **Dünndarmstudien** zunächst nicht den erwarteten Widerhall gefunden. Hier brachte erst die Nachkriegszeit einen Wandel. Es erschienen ausgezeichnete Monographien und zusammenfassende Abhandlungen von *Marina Fiol* (1943/49), *Golden* (1945), *Nuvoli* (1953), *Porcher-Buffard-Sauvegrain* (1954), *Böhm* (1950), *Kuhlmann* (1951), *Prévôt* (1940), *Zimmer* (1950) u. a.

Erstmalig wurde zusammenhängend über unspezifische und spezifische Entzündungen, nicht-sklerosierende und sklerosierende Enteritiden, allergische Erkrankungen, das Sprue- und Dumpingsyndrom sowie gut- und bösartige Tumoren berichtet. Auch in der **Diagnostik des akuten Bauchfalles** und seiner differentiellen Diagnostik (Perforation, Ileus, akute Pankreasnekrose, Appendizitis, subphrenischer und paraphrenischer Abszeß) wurde die Röntgenologie auf Grund der ausgezeichneten Studien von *Frimann-Dahl* sowie vor allem von *Mucchi* und *Pellegrini* wesentlich häufiger als bisher und mit bestem Erfolg zu Rate gezogen.

Auch auf dem Gebiet des **Schichtverfahrens** wurden neue Wege beschritten. Während es bisher nur möglich war, parallel zur Körperachse verlaufende Schichtbilder herzustellen, indem man Röntgenröhre und Film um einen fixen Punkt während der Exposition korrespondierende Bewegungen ausführen ließ, wiesen *Kiefer* und *Vieten* 1936/37 unabhängig voneinander auf die Möglichkeit hin, Schichtbilder auch in horizontaler Richtung aufzunehmen, sogenannte transversale Tomographien, wenn man bei schräg einfallendem Strahlenkegel (30—45 Grad) Objekt und einen senkrecht zur Objektachse gelagerten Film sich gleichsinnig und synchron drehen läßt. Seitdem haben französische, englische, italienische und deutsche Autoren (*Hovelacque* und *Didiée, Watson, Amisano, De Abreu, Vallebona, Bozetti, Gebauer* und *Wachsmann* sowie viele andere) die Brauchbarkeit der Methode erwiesen und verschiedenartige Modelle zur Auswahl gestellt.

Die entstehenden Aufnahmen zeigen Körperquerschnitte aus beliebig einzustellenden Höhen, die in Ergänzung zur horizontalen Schichtaufnahme eine absolut exakte dreidimensionale Lokalisation von Ergüssen, Tumoren, Fremdkörpern, Höhlenbildungen oder dergleichen gestatten und bereits zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel in der Skelett-, Thorax- und Bauchdiagnostik sowie in der Strahlentherapie (Aufstellung dreidimensionaler Bestrahlungspläne) geworden sind.

Unter den rein **technisch-photographischen Hilfsmitteln** sind vor allem die Belichtungsautomaten zu nennen, die die Zahl der Fehlbelichtungen auf ein Minimum herabsetzen. Ausgehend von der Tatsache, daß eine jede Röntgenaufnahme zur Erreichung einer gewissen Schwärzung eine ganz bestimmte Strahlenmenge (Dosis) benötigt, die in r-Einheiten gemessen werden kann, wurde erstmalig 1929 ein Belichtungsautomat entwickelt, der nach dem Prinzip des Hammer-Dosimeters gebaut war. Der Automat bestand in einer Argongefüllten großflächigen Ionisationskammer, die hinter einer Spezialkassette angebracht war und die mittels eines Dosimeterrelais nach Erreichung der erforderlichen Belichtungsdosis die Exposition automatisch abschaltete. Die modernen Belichtungsautomaten bestehen aus flachen schattenfreien Ionisationskammern, die sich zwischen dem Patienten und einer normalen Kassette befinden. Die Aufnahmebedingungen werden entsprechend der Dicke des Patienten bzw. dem vermeintlichen individuellen Absorptionsvermögen (das in der Weichstrahltechnik nicht ohne weiteres mit der Dicke identisch ist) eingestellt. Der Aufnahmestrom wird durch ein Elektronenrelais unterbrochen, wenn die gewünschte Schwärzung des Films erreicht ist. Derartige Automaten haben sich besonders dort bewährt, wo keine Durchleuchtungen vorgenommen werden, die die individuellen Absorptionsverhältnisse aufklären könnten, wie z. B. in der Schirmbildphotographie und der Skelettdiagnostik.

Durch die immer umfangreichere Anwendung der **Hartstrahltechnik** mit Spannungen zwischen 100 und 150 kV werden die unterschiedlichen Absorptionsbedingungen, die bei der früher allgemein angewandten Weichstrahltechnik oft recht störend in Erscheinung traten, weitgehend überbrückt, so daß die Belichtungsbedingungen verschieden dicker Patienten kaum noch wesentlich voneinander abweichen.

Wenn die ersten Versuche mit dieser Technik auch schon auf die Jahre 1924/25 *(Weber, Gortan, Zacher)* bzw. 1929/34 *(Stephani, Lindblom)* zurückgehen, so wurde sie doch im wesentlichen erst anläßlich der Serienaufnahme bzw. der Röntgenkinematographie aus Gründen des Strahlenschutzes wieder aufgegriffen und routinemäßig in die Diagnostik eingeführt. Setzt man voraus, daß bei einer Spannung von 60 kV in der Weichstrahltechnik zur Erzeugung einer bestimmten Schwärzung 900 mAS benötigt würden, so verringert sich diese Dosis bei einer Steigerung der Spannung auf 150 kV auf 17 mAs *(Wegelius)*. Das besagt also, daß unter Umständen bereits 2% der bei der Weichstrahltechnik erforderlichen Dosis in der Hartstrahltechnik zur Erzeugung eines annähernd gleichartigen Bildeffekts genügen. In der Gynäkologie spielen diese Fragen eine besonders große Rolle. So errechnete z. B. *Kemp*, daß bei der Herstellung einer Schwangerschaftsaufnahme mit der Hartstrahltechnik (120—130 kV) die applizierte Strahlendosis am Uterus nur etwa 0,01 r beträgt, wogegen sie sich bei einer Aufnahme mit der Weichstrahltechnik auf etwa 7—10 r belaufen würde. Selbst im Hartstrahlbereich läßt sich durch Steigerung der Spannung noch eine erhebliche Reduzierung der Dosis erreichen. So berichtet *Janker*, daß in der Röntgen-

kinematographie bei einer Steigerung der Spannung von 100 kV auf 200 kV sich die Strahlenbelastung von 20 auf 3 mAs reduzieren ließ. Diese Hartstrahltechnik hat aber noch weitere rein diagnostische Vorteile. Infolge der Verkürzung der Belichtungszeiten kann die Bewegungsunschärfe, besonders bei Schwerkranken, erheblich reduziert werden. Ferner ist sie besonders geeignet zur Überwindung großer Kontrastunterschiede, wie sie z. B. bei ausgedehnteren Lungentuberkulosen mit sekundärer Überblähung des restlichen Lungengewebes vorkommen. Der Bildumfang wird größer, überblähte und infiltrierte Partien lassen sich auf dem gleichen Bild infolge Reduzierung der Kontraste besser beurteilen.

Das trifft auch für die Bauchdiagnosik mit Bariumpräparaten zu, in der sich die Hartstrahltechnik insbesondere in Kombination mit der Feinstfokusröhre bereits weitgehend durchgesetzt und zu einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, wie z. B. Darstellung der normalen Areolazeichnung des Magens, geführt hat (*Bücker*).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Prévôt, Hamburg 20, Strahleninstitut der Universität.

DK 616 - 073.75

Aus der I. Inneren Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. med. *Bansi*) und dem Strahleninstitut (Chefarzt: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. h. c., Dr. phil. h. c., *Holthusen*) des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg

# Kritisches zur Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenkrankheiten

## Wie manifestiert sich klinisch eine erhöhte Jodgier der Schilddrüse bei normalem Hormonumschlag?*)

von H. W. BANSI, M.-L. ARNAL, Ch. BRÜGGEMANN und G. ZIELINSKI

**Zusammenfassung:** Trotz der Meeresnähe haben die im Hamburger Gebiet gemessenen Schilddrüsen eine auffallende Jodavidität. In Übereinstimmung mit dem sehr großen Erfahrungsgut von *Horst* wird für den 24 Std.- und 48 Std.-Wert der Jodspeicherung nach Zufuhr von 50—100 $\mu$CJ[131] 20—60% der Testdosis angenommen. Im Hamburger Raum kommen Strumen, ja sogar Riesenstrumen gar nicht so selten vor. Im Radiojodtest fällt darüber hinaus die Häufigkeit jodavider Schilddrüsen auf. 125 derartige Fälle, die aber eine euthyreotische organische Jodphase im Test zeigen (normale Serumjodwerte und normale effektive Halbwertzeiten), werden vom klinischen Gesichtspunkt aus näher analysiert. In 40 Fällen handelte es sich um blande euthyreotische Strumen, in 57 Fällen bestand eine ausgeprägte vegetative Labilität (davon hatten 36 eine meist geringe Struma). 12 Frauen boten das Bild der klimakterischen Phase, davon 9 mit Strumen. In 16 Fällen waren verschiedene klinische Diagnosen zu stellen, ohne Bezug auf die oben beschriebenen Bilder. Bei 50 nachuntersuchten Patienten hatte sich 3mal eine echte Hyperthyreose entwickelt. Die jodhungrigen Strumen, die aber Hormon anscheinend normal abgeben, stellen potentielle Hyperthyreosen dar.

**Summary:** The measuring of thyroid glands in the area of Hamburg revealed a striking iodine avidity in spite of the close neighbourhood of the sea. In conformity with the extensive experiences of Horst, 20—60 per cent of the test-dosis are assumed as 24 hours and 48 hours value of the iodine storage after administration of 50—100 $\mu$CJ[131]. In the area of Hamburg goiters and even large goiters occur quite frequently. Furthermore, the frequency of iodine-avid thyroid glands as revealed by radio-iodine tests is striking. 125 of such cases, which, however, show an euthyreotic organic iodine phase in the test (normal serum iodine levels and normal biological half-value times) are analysed in detail from the clinical point of view. 40 cases were bland euthyreotic goiters, 57 cases revealed an extensive vegetative lability (36 of them had only a minor goiter), 12 women revealed the picture of the climacteric phase, 4 of them with goiters. In 16 cases different clinical diagnoses were established without regard to the above mentioned cases. In 50 patients who were later re-examined, a genuine hyperthyroidism had developed three times. The iodine-avid goiters, which apparently, however, secrete hormone in normal quantities, represent cases of potential hyperthyroidism.

**Résumé:** Malgré la proximité de la mer, les corps thyroïdes mesurés dans la région d'Hambourg accusent une avidité d'iode frappante. En concordance avec la grande expérience acquise par Horst, on admet pour le chiffre de 24 heures et de 48 heures de l'accumulation d'iode, après l'apport de 50 à 100 $\mu$CJ[131], 20 à 60% de la dose test. Dans la région hambourgeoise, des goitres, voire des goitres monstres, ne sont nullement rares. Dans le test radio-iode, la fréquence de corps thyroïdes avides d'iode est, en sus, frappante. 125 cas de ce genre, mais montrant dans le test une phase iodique organique euthyroïdienne (chiffres de l'iode sérique normaux et chiffres de demi-vie normaux), sont analysés en détail au point de vue clinique. Dans 40 cas, il s'agissait de goitres euthyroïdiens anodins, 57 cas présentaient une instabilité végétative étendue (dont 36 avec goitre peu marqué). 12 femmes présentaient le tableau de la phase climatérique, dont 9 avec goitre. Dans 16 cas, il fallut poser différents diagnostics cliniques, sans rapport avec les tableaux décrits ci-haut. Parmi 50 malades invitées à se représenter, une vraie hyperthyroïdie avait évolué dans 3 cas. Les goitres avides d'iode, qui semblent céder normalement de l'hormone, constituent des hyperthyroïdies potentielles.

## I.

Wenn auch letzten Endes die Thyreotoxikose in all ihren Schattierungen eine klinische Einheit darstellt, so sind doch gewisse, objektiv meßbare Kriterien für die Diagnose richtunggebend. An erster Stelle steht die Feststellung, daß eine Überfunktion der Schilddrüse vorliegt, womit sich die Thyreotoxikose als Hyperthyreose gegen den euthyreotischen Status und die Hypothyreose abhebt. Es wäre daher von entscheidender Bedeutung, durch relativ einfache diagnostische Maßnahmen diese Überproduktion an Schilddrüsenhormon zu erfassen. Während vor der Radioisotopenära dieses mittels der leider mit sehr vielen Fehlerquellen behafteten Grundumsatzbestimmung versucht wurde, und nur in besonders glücklich mit Laborkräften versehenen Kliniken durch die Bestimmung der organischen Fraktion des Serumjods exakt durchführbar war, ist mit der Einführung der Radiojodtests die Möglichkeit einer von äußeren Faktoren weitgehend unabhängig zu machenden Diagnose der Schilddrüsenfunktion nahegerückt.

Aber wie stets bei routinemäßigen Laboratoriumsmethoden ist, teils durch falsche Deutung der gewonnenen Ergebnisse,

*) Herrn Prof. Holthusen zum 70. Geburtstag gewidmet.

teils durch eine unzureichende Technik oder fehlerhafte Voraussetzungen, auch dieses Verfahren gefährdet, indem durch „Zahlen" eine Scheingenauigkeit vorgetäuscht werden kann, die der wahren Natur dieses Tests widerspricht. Eine kritiklose Ausdeutung der Ergebnisse der Radiojodtests muß zwangsweise die Hoffnung auf eine richtige Diagnosenstellung zunichte machen.

Im folgenden sei versucht, nach jahrelanger Verwendung und Erfahrung die Grenzen der Radiojodtechnik abzustecken, die schließlich auch dieser den Jodumsatz der Schilddrüse und im Organismus erfassenden Methode gezogen sind.

**Angewandte Technik:** Nach einer Tracer-Gabe von 50 bis 100 $\mu$C $J^{131}$ wird nach zwei Stunden durch Kontaktmessung der Schilddrüsen-Oberschenkel-Quotient bestimmt, wodurch man einen sehr guten Einblick in die Jod-Avidität der Schilddrüse gewinnt. Das vom Magen schnell in die Blutbahn aufgenommene Radiojod kreist dort noch vorwiegend als Jodid (Jodidphase). Es folgen dann Direktmessungen im Abstand von 50 cm von der Schilddrüse nach 2, 24 und 48 Stunden, gelegentlich eine Sammelmessung des Harns für den Zeitraum bis zur 48. Stunde. Nach 48 Stunden wird das im Serum vorliegende Radiojod bestimmt, und zwar wenn möglich in der eiweißgebundenen Fraktion (PBJ) und als Gesamtaktivität. Beide Werte werden in Prozent der Gesamt-Tracer-Dosis auf den Liter berechnet angegeben. Zur Bestimmung der effektiven Halbwertszeit wird, gegebenenfalls nach Eintragung auf einer Kurve, täglich die Radiojodspeicherung über der Schilddrüse verfolgt. Gerade die letzte Methode ist sehr wesentlich, um die eigentliche Hormonphase, die Abgabe des hormongebundenen Jods in die Blutbahn, zu verfolgen. Vermutet man eine Umwandlungsstörung des Jodids in die proteingebundene Form, so wird zweckmäßigerweise im Anschluß an die Bestimmung der Radiojodspeicherung in der Schilddrüse nach 48 Stunden durch 1 g Kaliumthiozyanat das noch nicht organisch gebundene Jod — normalerweise sollte nach 48 Stunden alles Jod organisch gebunden im Kolloid der Schilddrüse gespeichert sein — zur Ausschüttung gebracht. Aus der Abnahme der Jodspeicherung über der Schilddrüse kann man dann leicht ein Maß der noch vorhanden gewesenen Jodidfraktion erhalten. Zur Lokalisation der Aktivitätszentren im Schilddrüsengewebe oder in Knoten sowie zur Absuche nach jodspeichernden Metastasen werden mit einem Spezial-Geiger-Müller-Zählrohr oder einem Szintillationszähler punktförmige Messungen vorgenommen. Profilmessungen über der Körperlängsachse dienen zur Erfassung extrathyreoidaler Jodspeicherung in anderen Geweben (Lebergipfel nach *Jensen* bei Hormondiarrhoe der Thyreotoxikosen).

Dieses relativ einfache Meßverfahren, das sich vorwiegend der von *Horst, Pochin* und *Billion* inaugurierten Testmethoden bedient, reicht für den klinischen Bedarf u. E. völlig aus, wenn nicht besonders wissenschaftliche Fragestellungen bearbeitet werden sollen, z. B. Jodklärwert der Schilddrüse. Für die klinische Routinearbeit ist es u. E. nicht erforderlich, auf die einfach zu handhabende perorale Applikation der Testdosis zu verzichten, um die bei intravenöser Anwendung exakter zu erfasende „Sofortverteilung" in den verschiedenen Jodräumen zu verfolgen (s. *Doering* [1956]).

Es ist vor allem das Verdienst von *Horst,* ganz klar die Unzulänglichkeit der ausschließlichen Messung der Radiojodaufnahme durch die Schilddrüse bewiesen zu haben, da die **Jodidphase** des Jodstoffwechsels einzig und allein den Jodhunger, die Jodgier der Schilddrüse für das per os oder intravenös zugeführte radioaktive Jodid zum Ausdruck bringt. Sie mißt gewissermaßen die Größe des Schilddrüsenjodraumes. Leider wird aber in vielen Kliniken, vor allem in den USA, nur dieser Phase des Jodstoffwechsels Beachtung geschenkt, und die eigentliche **Hormonphase** vernachlässigt. Die Hormonphase läßt sich nach Aufnahme des Radioisotops durch die Schilddrüse in zwei wesentliche Vorgänge unterteilen, den Einbau des Radiojods in das organische Gerüst der Schilddrüseninkrete und seiner Vorstufen und die Abgabe des Hormons in die Blutbahn, den sog. release! Es liegt auf der Hand, daß die Erkennung einer Euthyreose, Hyperthyreose oder Hypothyreose erst durch die Beobachtung des zeitlichen und mengenmäßigen Ablaufs der Hormonumsätze mittels dieser beiden Vorgänge — einmal über der Schilddrüse im Sinne einer Messung des Verweilens des Radiojods in der Thyreoidea, und andererseits durch die Höhe des Hormonspiegels im Blut, die sich aus Abgabe und Resorption des abgegebenen Hormons durch die Peripherie bzw. seine Zerstörung in den Geweben und schließlich seine Ausscheidung bzw. Zerstörung zusammensetzt — möglich ist.

## II. Normalwerte und Streubreite der Radiojodtests

Die normalen Mittelwerte und ihre naheliegenderweise nicht unerhebliche Streubreite hängen erfahrungsgemäß weitgehend von den geographisch bedingten **regionalen Verhältnissen** ab, wobei für letztere nach der bisher allgemein herrschenden Auffassung die Höhe der Jodzufuhr sich als umgekehrte Relation zur Jodavidität der euthyreotischen Schilddrüsen erwies. Die große Zahl der anfänglich vor allem aus den USA veröffentlichten Ergebnisse über Normalwerte stammten bemerkenswerterweise vorwiegend von den meeresnah gelegenen amerikanischen Schilddrüsenzentren, wie New York, Boston, Philadelphia u. a. m., wobei als 24-Stunden-Aufnahmewerte die normale Streubreite zwischen 10 und 35% der Testdosis mit einem Mittelwert um 25% angenommen wurde. In Deutschland haben *Strauss, Jacob* und *Hiller* 1951 ihre ersten Ergebnisse mitgeteilt und als Mittelwert für 66 Personen mit normaler Schilddrüsenfunktion nach Gaben von 60 $\mu$C $J^{131}$ ebenfalls 25,5% angegeben. *Billion* und *Kühne* nennen aber schon für Berlin, also einem ausgesprochenen Tieflandzentrum, wesentlich höhere Werte, und zwar 42,5% $\pm$ 10,35 als 24-Std.-Dosis Mittelwert. *Horst* hat für Hamburg an Hand seines besonders umfangreichen Krankengutes 1955 folgende Normalstreubreiten für 2 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden veröffentlicht: 10 bis 30 (Mittelwert 19 $\pm$ 0,65), 15—60 (Mittelwert 44 $\pm$ 1,1) und 15—60 (Mittelwert 45 $\pm$ 1,1). *Wir selbst* möchten diese Werte fast vorbehaltlos akzeptieren und höchstens den 24- und 48-Stunden-Wert hinsichtlich seiner unteren Begrenzung auf 20% der Testdosis heraufsetzen, um darunter liegende Werte als leicht hypothyreotisch auszuschließen. Es resultiert demnach aus diesen „Normalzahlen" die fast befremdende Feststellung, daß unsere Normalwerte wesentlich höher gelegen sind, als die der amerikanischen Radiojodzentren, obwohl diese ebenfalls meeresnah und außerhalb endemischer Kropfgebiete gewonnen wurden. Sicherlich ist es unerläßlich, regional und auf Grund der jeweils zur Anwendung gelangenden Technik, sich die normale Streubreite an einem eigenen Krankengut zu erarbeiten, aber die Größe der Jodavidität der euthyreotischen Schilddrüsen in einem doch nicht als Jodmangelgebiet anzusehenden Distrikt ist immerhin bemerkenswert und läßt die Bedeutung der rein alimentären Jodmangeltheorie in etwas getrübtem Licht erscheinen.

Noch ein kurzes Wort zum **Normalwert der Serumaktivität** nach 48 Stunden. *Horst* gibt als Mittelwert hierfür 0,08% der zugeführten Dosis per Liter Serum an mit einer Streubreite von 0—0,25% und einem MFM von 0,02, während von *Billion* und *Kühne* 0,21 $\pm$ 0,14%/Liter aufgeführt werden. Wir selbst haben in unserem Material Werte bis zu 0,25% im Liter als normal angesehen und nicht allein aus der Gesamtaktivität des Serums, wenn diese auch um ein geringes höher lag, die Diagnose der Hyperthyreose gestellt. Die effektive Halbwertzeit wurde übereinstimmend mit *Billion* und *Kühne* sowie *Horst* mit 7 Tagen in euthyreotischen Fällen ermittelt, mit Streuungen nach oben und unten von ca. 1,3 Tagen.

## III. Differenzierung der sog. jodaffinen Schilddrüsen bei normaler organischer Jodphase

Bei der routinemäßigen Durchführung der Radiojoddiagnostik an einer Klinik, der noch dazu eine Vielzahl von Fällen aus anderen Krankenhäusern der Umgebung zur Isotopenuntersuchung zugeführt wird, fällt auf, in welch erheblichem Umfang das Ergebnis der Radiojoddiagnostik folgendermaßen lautet: erhöhte Radiojodaufnahme bei sonst normalem Verhalten in der organischen Phase des Radiojodstoffwechsels. Da-

mit kann der prakt. Arzt, dem ein solches Ergebnis zugestellt wird, in der Regel nichts anfangen, da die Frage nach der Ursache und Bewertung der **erhöhten Jodgier bei Euthyreosen,** also anscheinend normalem Hormonumschlag, noch keinesfalls geklärt ist und dem Praktiker noch viel weniger geläufig sein kann. Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, diese erhöhte Jodgier hinsichtlich der klinischen Deutung zu analysieren, um aus dem großen, uns im Laufe der Jahre angefallenen Krankengut unmittelbar an Hand sorgfältiger klinischer Analyse des Einzelfalles, aber auch aus dem weiteren Verlauf, eine bessere Aussagemöglichkeit über die Funktion der Schilddrüse gewinnen zu können. Es wurde daher bei 120 Fällen mit solchen für die Klinik a priori nicht klaren Beurteilungen eine Gegenüberstellung des Radiojodbefundes mit dem klinischen Bild durchgeführt. Im Schrifttum sind bereits von zahlreichen Autoren Betrachtungen über vermehrte Jodavidität von Schilddrüsen angestellt worden (*Billion* und *Kühne, Brügel, Eichhorn, Fellenberg* und *Vetter, Gilbert-Dreyfus, Horst, Kummer, Vannotti).*

Es kann natürlich nicht unsere Aufgabe sein, diese 120 Fälle im einzelnen klinisch aufzuführen und die oftmals besonderen Eigenheiten hinsichtlich der Diskrepanz zwischen Klinik und Radiojodverhalten zu analysieren. Immerhin ergab sich bei unseren meist längere Zeit auf der Abteilung durchuntersuchten und im weiteren Verlauf beobachteten Kranken die Möglichkeit, wesentlich verschiedene und damit klinisch abgrenzbare Gruppen herauszustellen.

Diese beiden Hauptgruppen umfaßten im ganzen 109 der jodaffinen Schilddrüsen, während die restlichen 16 Fälle sozusagen als „Ausschuß" der Untersuchungsreihe irgendwelche andere Affektionen betrafen, u. a. Herzfehler oder einen Status nach Hepatitis. Wir werden hierauf noch näher einzugehen haben.

Die zuerst aufgeführten Hauptgruppen setzen sich wie folgt zusammen:

Tabelle 1

| | Mit Strumen | (Männer) | Ohne Strumen (Männer) |
|---|---|---|---|
| 1a) Rein euthyreotische blande Strumen ohne Anzeichen einer vegetativen Labilität | 40 | (5) | |
| 1b) Strumenträger mit ausgesprochenen Anzeichen einer vegetativen Labilität, aber nicht als echte Hyperthyreosen gekennzeichnet | 36 | (1) | |
| 2) Fälle des letztgenannten klinischen Typs, aber ohne eine Schilddrüsenvergrößerung | | | 21 |
| Als Sondergruppe haben wir die in der Klimax befindlichen Frauen abgegrenzt, von denen 9 eine Struma und 3 keine Schilddrüsenvergrößerung aufwiesen | 9 | | 3 |
| | 85 | | 24 |
| Insgesamt | 109 Fälle | | |

Was die Zahl der in diesen Gruppen befindlichen Männer betrifft, so ist sie auffallend gering. Unter den blanden Strumen befanden sich 5 Männer im Alter von 57, 42, 38, 22 und 18 Jahren und unter den vegetativ Labilen nur ein 48j. Mann ohne Schilddrüsenvergrößerung. Bei dem 18j. Strumenträger wäre hervorzuheben, daß er gerade eine Angina durchgemacht hatte. Immerhin ist das Verhältnis der Frauen zu den Männern bei den vegetativ Labilen 56 : 1, bei den blanden Strumenträgern 7 : 1; letzteres entspricht der üblichen Verteilung der Strumen auf die Geschlechter im allgemeinen. Bei Männern wird andererseits eine Hyperthyreose viel seltener in Betracht gezogen, wenn sie vegetativ labil sind, so daß wahrscheinlich Probanden weniger häufig einem Radiojodtest unterzogen werden.

In Tab. 1 sind die Mittelwerte und die Streubreiten für die verschiedenen Zeiten der Jodspeicherung durch die Schilddrüse in Prozent der Testdosis angegeben sowie die der Serumaktivität nach 48 Stunden eingetragen. Man sieht, daß in allen Gruppen weder die Mittelwerte noch die Streubreiten nennenswert voneinander abweichen, mit anderen Worten, daß alle drei Gruppen, die reinen blanden Strumen, die vegetativ Labilen (sowohl diejenigen mit Strumen, als auch solche ohne Strumen) und die kleine Gruppe der klimakterischen Frauen ein anderes Verhalten hinsichtlich ihres Jodstoffwechsels zeigen.

Tab. 2: **Mittelwerte und Streubreiten**

| | Blande Strumen | Vegetativ Labile | Klimax |
|---|---|---|---|
| Jodspeicherung nach 2 Std. | 47,6<br>30—77 | 43,5<br>22—78 | 47,6<br>35—74 |
| desgleichen nach 24 Std. | 74,1<br>60—92 | 73,7<br>59—94 | 74,6<br>61—93 |
| desgleichen nach 48 Std. | 73,5<br>60—98 | 73,36<br>63—94 | 76,0<br>64—78 |
| Gesamtaktivität des Serums in %/L | 0,183 | 0,167 | 0,206 |
| effektive Halbwertszeit | 7,1<br>5,3—9 | 7,6<br>5,4—11,8 | 7,1<br>6,3—8,7 |

In Abb. 1 haben wir ferner die Werte für die Serumgesamtaktivität für die Einzelfälle aufgegliedert und ihre Häufigkeitsverteilung wiedergegeben. Besonders in der Gruppe der vegetativ Labilen zeigt sich, daß weitaus der größte Teil der Serumwerte unter 0,2‰/Liter Serum liegt. Die Jodgier ist demnach in allen diskutierten Fällen gleich, wobei alle Patientengruppen eine normale niedrige Serumaktivität erkennen lassen. Was die Halbwertzeiten betrifft, so begannen wir erst im Verlauf unserer Untersuchungen, nachdem wir eine gewisse Erfahrung gesammelt hatten, möglichst in jedem Fall die Abgabe des Radiojods aus der Schilddrüse durch Errechnen der effektiven Halbwertzeit mit zu verfolgen:

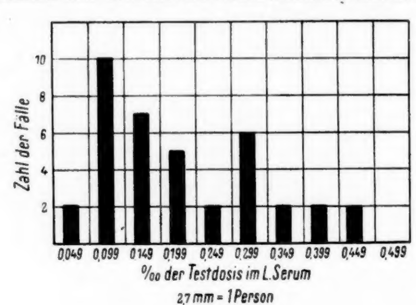


Abb. 1a: Strumen (Gr. 1)

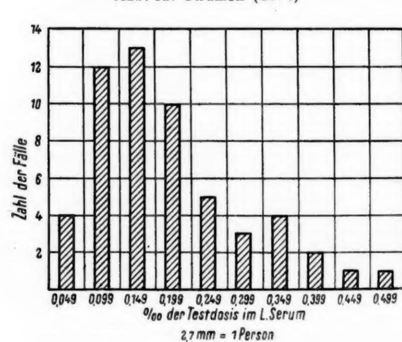


Abb. 1b: Vegetative Dystonie

Bei den blanden Strumen betrug bei 13 Bestimmungen der Mittelwert 7,1, bei den vegetativ Labilen (einschließlich der in diese Gruppe mit einbezogenen Strumenträger — übrigens meist kleine weiche Strumen) bei 20 Analysen 7,6 (Streuung 5,4: 1 Fall, bis 11,8: ebenfalls 1 Fall), während die klimakterischen jodaviden Schilddrüsen bei 7 Analysen einen Mittel-

wert von 7,1 zeigten. Interessanterweise waren wie üblich nach Strumektomie die biologischen Halbwertzeiten in 3 nachuntersuchten Fällen erheblich abgesunken (3,3, 2,3 und 2,9), eine Bestätigung für den im Schilddrüsenstumpf sich notwendigerweise schnell vollziehenden Hormonumschlag, bei gleichzeitig hohem Hormonspiegel im Serum (PBJ 1,57%, 1,4% und 0,825%/Liter Serum).

Während demnach im Radiojodtest die genannten 109 Fälle ein völlig uniformes Bild darboten, ließ die **klinische Analyse,** wie bereits aus der gewählten Aufgliederung hervorgeht, eine deutliche Unterteilung der jodaviden Schilddrüsen zu. Es fand sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten eine mehr oder weniger ausgeprägte Kropfbildung (bei 85 von insgesamt 125 Fällen = 68%). Wir aus der Gegenüberstellung der Gruppen ersichtlich ist, hatten 40 dieser Strumenträger keinerlei Anzeichen, die sie im Sinne der Thyreotoxikose oder selbst leichter Überfunktionszustände abgestempelt hätten, sondern es waren sonst gesunde Kropfträger. In der Klinik pflegt man dann von einer blanden Struma zu sprechen, was auch neben dem allgemeinen Status durch normale Grundumsatzwerte und durch einen unauffälligen Serum-Cholesterin-Wert gestützt wurde, wenn wir auch ausdrücklich betonen möchten, daß der klinische Gesamteindruck letzten Endes entscheidend war. In 5 Fällen waren die Schilddrüsenvergrößerungen ganz beträchtlich.

Daß euthyreotische blande Strumen eine erhöhte Jodavidität mit schnell und hochansteigender Gesamtjodidspeicherung bei langsamer euthyreotisch abfallender organischer Jodphase zeigen, wäre a priori aus der heutzutage üblichen Auffassung von der Pathogenese der Schilddrüsenhyperplasie relativ leicht zu verstehen *(Bansi, Gilbert-Dreyfus* und *Zara, Guinet* und *Berger, Klotz* und *Lumbroso, Stanbury* c. s., *Stumpf, Vannotti).* Die Vergrößerung der Schilddrüse wird in ihrem Frühstadium, nämlich der diffusen Hyperplasie, als geweblicher Reaktion auf eine vermehrte Thyreotropinausschüttung gewertet, indem — wie z. B. oft im Verlauf des weiblichen Lebens — Phasen vermehrten Hormonbedarfs gegenüber dem Angebot zu einer Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum geführt haben und diese das Reglersystem Adenohypophyse—Schilddrüse zur vermehrten Abgabe von Thyreotropin veranlassen. Die Gründe für eine solche Hyperplasie sind in Endemiegegenden in erster Linie in einem Jodmangel zu sehen, der durch die verbesserte Ausnützung (Utilisation) des Nahrungsjodids infolge vermehrter Jodavidität der Schilddrüse kompensiert werden sollte. In endemischen Kropfgegenden mit Jodmangel ist demnach keine Schwierigkeit gegeben, die Hyperplasie aus dem Jodhunger dieser anfangs noch parenchymatösen Strumen meist jugendlicher Patientinnen zu erklären. Schwieriger wird die Deutung, wenn wir für unsere geographische Untersuchungsbasis keinen Jodmangel voraussetzen können. Denn allgemein gilt Hamburg doch als ein Ort, der infolge seiner Meeresnähe und des auch reichlichen Genusses an Fisch keinesfalls zu den endemischen Jodmangelgebieten gerechnet wird. Und dennoch haben wir eingangs die allgemein auffallend hohe Jodavidität aller Schilddrüsen betont, und andererseits sehen wir in Hamburg doch eine recht beträchtliche Anzahl von Kröpfen. Dies dokumentiert sich nicht nur in den relativ hohen Zahlen von Strumen; auch ganz jodindifferente Strumen befanden sich in unserem Krankengut in nicht unbeträchtlicher Anzahl. Unter 327 Patienten, die bis zum Herbst 1956 mit Radiojod untersucht worden waren, fanden sich 79 Strumen mit im Normalbereich gelegener Jodaffinität (= 24,3%) und 149 jodaffine Strumen (= 45,6%). Im Sektionsgut unserer Prosektur (Prof. Dr. H e i n e[1])) hatten wir sogar — ausdrücklich ohne die Basedowstrumen — eine ganz beträchtliche Zahl von Riesenstrumen (s. Tabelle 3). Man kann also keineswegs sagen, daß die meeresnahe Lage Hamburgs Kropffreiheit bedeutet, nicht einmal Kropfarmut. Es würde zu weit führen, hier das ganze Kropfproblem aufzurollen.

[1]) Herrn Prof. H e i n e sei auch an dieser Stelle für die Überlassung seiner Sektionsstatistik gedankt.

Tab. 3: **Zahl der Strumae permagnae im Sektionsgut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg (Prosektor Prof. Heine)**

| Jahr | Zahl der Sektionen | Riesenstrumen |
|---|---|---|
| 1952 | 1503 | 19 |
| 1953 | 1528 | 27 |
| 1954 | 1549 | 16 |
| 1955 | 1502 | 17 |
| 1956 | 1552 | 17 |

Dieses **Kropfproblem** wird heute keineswegs allein unter dem Gesichtspunkt der alimentären Jodarmut betrachtet werden können. Nur so viel sei hier in die Debatte geworfen, daß auf dem langen Weg von der Jodaufnahme per os oder durch die Einatmungsluft bis zur endgültigen Steuerung zahlreicher Stoffwechselvorgänge mittels der verschiedenen Schilddrüsenhormone oder ihrer Abbauprodukte Fehlreaktionen möglich sind, die zu einer Stimulierung der Thyreoidea durch das Thyreotropin — zum mindesten hinsichtlich der morphogenetischen Phase — führen können. Kropfnoxen, Fehlsteuerung der Hypophysen-Schilddrüsenachse, fehlerhafter Hormonaufbau, Störungen hinsichtlich der fermentativ gesteuerten chemischen Synthesen, Störungen im peripheren Hormonbedarf, alle diese Möglichkeiten müssen bei einer reaktiven Vergrößerung der Schilddrüse in Betracht gezogen werden, so wie letzten Endes in der Thyreoidea selbst gelegene Tendenzen zum adenomatösen Umbau der normalen Follikel. Wir berühren damit einen speziellen Fall der Schilddrüsenvergrößerung: den Knotenkropf.

Schon *Aschoff* und seine Schüler *Klöppel* und *de la Camp* haben festgestellt, daß die Zahl der Knoten bei der „Tieflandschilddrüse" annähernd gleich groß ist wie bei der „Gebirgsstruma", daß nur die Größe dieser Knoten, die sich ab 22. Lebensjahr beim weiblichen Geschlecht bekanntlich erheblich vermehren, mit dem Endemiecharakter des Ausgangsgebietes zunimmt! Aber die nähere Analyse unseres Krankengutes zeigte, daß unter den 40 blanden Strumen nur 3 richtige Knotenstrumen waren, ferner 1 Strumarezidiv. Das Alter der 3 Patientinnen betrug 38, 42 und 45 Jahre, also baldige Anwärterinnen auf die Klimax. Die anderen Strumen werden als diffus parenchymatöse Strumen bezeichnet, davon immerhin 7 mit retrosternalem Sitz. Es waren demnach in den übrigen Schilddrüsen zum mindesten größere Solitärknoten nicht abtastbar, wobei zwar zugegeben sei, daß die einfache palpatorische Differenzierung nach allgemeiner Erfahrung nicht sehr exakt ist. Erst kürzlich bestätigten *Schillhammer* und *Crone* (1956) an einem größeren chirurgisch gewonnenen Strumenmaterial, daß nur in 48% durch den Kliniker die Knoten vorher erfaßt worden waren.

### V e g e t a t i v e L a b i l i t ä t

Was die sozusagen als Mischtyp anzusehende Gruppe von vegetativ labilen Strumenträgern betrifft, so ließe sie sich zwanglos unter dem Gesichtspunkt der jodaviden Struma betrachten und einfach auf Grund der Massenzunahme des Jodraumes der Schilddrüse erklären. Auf die Gewichtseinheit berechnet käme eine vermehrte Jodspeicherung noch nicht unbedingt in Frage. Jedoch muß dies infolge Fehlens jeder quantitativen Größenangaben über die Schilddrüsen überhaupt dahingestellt bleiben. Es fragt sich also, ob man die vermehrte Jodavidität der vegetativen Labilität zuschreiben sollte oder der „euthyreotischen" Struma.

Es kann nicht unsere Aufgabe sein, den schon lange kaum mehr übersehbaren Komplex der vegetativen Labilität hier aufzurollen: wir möchten daher nur kurz die Probleme streifen, die für unsere Betrachtung wesentlich erscheinen. Es liegt bei der Ähnlichkeit vieler ihrer klinischen Symptome mit denen bei der Thyreotoxikose nahe, eine möglichst trennscharfe Differentialdiagnose für die beiden Zustandsbilder anzustreben. Wir forderten eingangs für die Thyreotoxikose eine s t ä n d i g e H y p e r t h y r e o s e, demnach einen Status vermehrter Hormonproduktion und vor allem vermehrter Abgabe aus der Thyreoidea, abzulesen am hohen Hormon-

spiegel im Serum und der verkürzten Verweilzeit des Radiojods in der Schilddrüse. Daß selbst diese Kriterien nicht absolut beweisend sind, ergibt sich aus den neueren Erkenntnissen über die Vielheit hormonaktiver, und zwar unterschiedlich aktiver Verbindungen *(Roche, Gros* und *Pitt-Rivers)* in der Thyreoidea und im Serum, wobei gerade die Verbindungen, die nur 3 Jodatome aufweisen, aus denen also das in 5'-Stellung stehende Jodatom abgespalten worden ist, einen stärkeren Hormoneffekt entfalten als die 4 Jodatome tragenden Thyronine, ferner die Thyreobrenztraubensäure bzw. Thyreoessigsäure. Der Stand der Dinge hinsichtlich des einfachen Rückschlusses vom proteingebundenen Jod auf die Aktivität dieser Jodverbindungen hat sich demnach völlig verändert. Zwar ist bisher stets der Hauptanteil des PBJ bzw. der butanolextrahierbaren Jodfraktion als Tetrajodthyronin isoliert worden, aber man kann sehr wohl eine echte Hyperthyreose ohne vermehrtes eiweißgebundenes Jod postulieren, weil nur die Relation Thyroxin : Trijodthyronin zugunsten des nur 3 Jodatome enthaltenden wirksamen Hormonanteils verschoben wäre.

Nach dieser Abschweifung zurück zu dem Versuch, die vegetative Labilität auch rein klinisch von der echten Thyreotoxikose zu trennen, ein Anliegen, das vielen Forschern besonders am Herzen liegt. Es sei nur an die Ausführungen *Fellingers* auf der Stuttgarter Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1953 erinnert. Wir wissen, daß Grundumsatz und Serumcholesterin leicht versagen, daß es ebenso mit der Beobachtung der Dauertachykardie, den Angaben über Wärmeempfindlichkeit und der Adynamie bestellt ist. Neuerdings glauben *Kühne* und *Krokowski* im feinschägigen Fingertremor das signifikant sicherste Zeichen für die Hyperthyreose ermittelt zu haben. Es wird aber immer Grenzfälle geben, die man nur mittels des Radiojodtests als euthyreotisch erkennt. Und dabei ergab sich, wie von *Berger* und *Guinet* (1952), von *Billion* und *Kühne, Gilbert-Dreyfus,* von *Horst* und von *Vannotti,* aber auch von zahlreichen anderen Autoren gezeigt wurde, daß in vielen solchen „Grenzfällen" nur die Jodidphase beschleunigt und erhöht war, gegenüber der eigentlichen Hormonphase. Vor allem *Billion* und *Kühne* sowie *Horst* haben dieser Patientengruppe ihre Aufmerksamkeit geschenkt. Wir stimmen *Billion* und *Kühne* (1955) völlig zu, wenn wir im Prinzip diese von ihnen als kompensierte Hyperplasie (ein Ausdruck, den auch *Gilbert-Dreyfus* gewählt hat) bezeichnete Form der jodaviden Struma von der jodgierigen blanden Struma abtrennen. Unsere Werte stimmen mit den von diesen beiden Autoren gewonnenen Zahlen der Jodspeicherung bestens überein. Würde man also die organische Phase des Radiojodtests nicht mit in seine Untersuchungen hineinbeziehen, so würde man zu völligen Fehlresultaten kommen. Dies gilt nicht nur für die Gegenden mit regionalem Jodmangel, wie z. B. Graz, wo *Eichhorn* dieses kürzlich unterstrich und die Bestimmung der eiweißgebundenen Jodfraktion empfiehlt, während die Wiener, vor allem *Fellinger* und sein Mitarbeiter *Vetter,* den Plasmatest vorziehen. *Kummer* und *Wendt* haben sich für häufigere und länger ausgedehnte Messungen entschieden.

Es ist dies ohne weiteres empfehlenswert, wenn man infolge Personalsmangels die zeitraubende Serumanalyse umgehen möchte. Auf alle Fälle sollte die Abgabe des radioaktiven Jods aus der Schilddrüse in jedem Fall vermehrter Jodspeicherung verfolgt werden, ehe man von einer echten Hyperthyreose spricht. Erst dadurch wird die naheliegende Vermutung eines schnellen Jodumschlages, wie er z. B. beim operierten Schilddrüsenstumpf zur Abdeckung des normalen Hormonbedarfs der „Peripherie" kompensatorisch notwendig ist, gestützt.

Bei der Aufgliederung der jodaviden Schilddrüsen hatten wir als eine Art Untergruppe 12 in der **Klimax** stehende Patientinnen aufgeführt, von denen 9 eine Struma hatten. Es ist in der Klinik seit langem bekannt, daß gerade die hormonale Umstellung des weiblichen Organismus in der Klimax von Erschütterungen im Funktionsspiel anderer Inkretorgane begleitet ist, und daß mit der Vermehrung der Gonadotropine oft auch die TSH-Produktion ansteigt. Daß dabei eine Basedowifizierung alter Strumen einsetzt, ist kein seltenes Vorkommnis. Wenn nun bei noch vorhandener Euthyreose nur die Jodavidität zunimmt, so wäre daran zu erinnern, daß man die Tätigkeit des Thyreotropins in zwei voneinander trennbare Phasen aufgegliedert hat, die Phase der morphogenetischen Impulse auf die Schilddrüse einschließlich der Jodspeicherung und die Phase der vermehrten Hormonabgabe. Wenn nur die erstere von der Adenohypophyse ausgespielt wird, bleibt es bei der euthyreotischen Schilddrüsenhyperplasie mit erhöhter Jodavidität, wie dies bei unseren 12 Fällen eingetreten war.

Wie kann nun theoretisch diese vermehrte Jodavidität sich auf den Organismus auswirken? Unserer Meinung nach kennzeichnet diese vermehrte Kapazität für Jod bei sonst normalem Umschlag eine Vergrößerung des Jodraumes der Schilddrüse mit verstärktem Hormonpotential. Anscheinend lassen es die gegenregulatorischen Impulse — vielleicht durch relativ geringes „Anlassen" der Schilddrüse von seiten der Adenohypophyse — noch für die normale Funktionslage dieser Patienten zu, daß trotz der hohen Kapazität an Hormon in der Schilddrüse ein euthyreotischer Zustand erhalten bleibt. Man könnte dies in Analogie zum Automobilsport mit einem kleinen Wagen vergleichen, der einen sonst für eine schwere Karosserie üblichen starken Motor besitzt, der aber von einem guten Fahrer verhalten gefahren wird. Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine solche **potentielle Hyperthyreose** nicht nach Art eines Präbasedow leicht und häufiger in eine echte fixierte Hyperthyreose übergeht.

Wir gingen dieser Fragestellung in der Weise nach, daß wir unsere Patienten weitgehend zu Kontrollen bestellten. Bisher konnten 50 der Probanden nachuntersucht werden. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Es sei ausdrücklich bemerkt, daß die abschließend aufgeführten Fälle mit hoher Jodavidität bei den anderen klinischen Diagnosen als „Varia" mit aufgeführt sind, obwohl sie erst später näher besprochen werden. Dabei ergab sich folgendes Bild: In der weitaus überwiegenden Zahl bestätigte die Nachuntersuchung den zuerst erhobenen Befund hoher Jodavidität bei normaler organischer Jodphase (32 = 61,5%). 7mal hatte sich die Jodavidität wesentlich oder bis zur Norm vermindert, 3mal war in unseren bisher aufgestellten Gruppen eine Vollthyreotoxikose entstanden, während 6mal die Jodavidität sich vermehrt und sich eine deutlichere Tendenz zur Hyperthyreose herausgebildet hatte. Die letztgenannten 6 Fälle wären als Grenzfälle zu betrachten und scheinen sich wohl als augenblicklich Präbasedowkranke dicht vor einer Vollhyperthyreose zu befinden. Bei 3 operierten Strumen fand sich — wie bereits erwähnt — das typische Bild der Stumpfhyperthyreose mit hoher Serumaktivität, aber kurzer effektiver Halbwertzeit.

Tab. 4: **Die nachuntersuchten Fälle**

| | Gesamtzahl | Unverändert | Verminderte Jodavidität | Vollthyreotoxikose | In Richtung Hyperthyreose verschlechtert | Stumpfhyperthyreose nach Operat. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Blande Strumen | 21 | 11 | 3 | 1 | 3 | 3 |
| Vegetative Dystonien | 23 | 16 | 3 | 1 | 3 | — |
| Klimakt. | 6 | 4 | 1 | 1 | — | — |
| Varia | 2 | 1 | — | (1) nur im Radiojodtest | — | — |
| | 52 | 32 | 7 | 4 | 6 | 3 |

Wir möchten demnach den vorsichtigen Schluß ziehen, daß im allgemeinen bei der erhöhten Jodavidität der Schilddrüse — sei es nun in Verbindung mit einer gewissen Labilität des Vegetativums, sei es bei blanden Strumenträgern — eine nicht zu vernachlässigende Bereitschaft zum Übergang in einen echten hyperthyreotischen Zustand besteht. Eine echte Thyreotoxikose stellt sich — nach unseren bislang ja nur über 2 Jahre sich erstreckenden Beobachtungen — aber keinesfalls sehr häufig ein. Das Umgekehrte, das Nachlassen der Jodgier, scheint sich in derselben Häufigkeit abzuspielen. Es muß dem weiteren Studium der in der Mehrzahl bisher unveränderten Fälle überlassen bleiben, wie der endgültige Ablauf sich gestalten wird.

IV. Hohe Jodavidität bei anderen klinischen Diagnosen

Als Anhang seien die 16 Beobachtungen im Rahmen der 125 vorgefundenen Fälle mit hoher Jodavidität, die klinisch nicht zu den bisher besprochenen Krankheitsgruppen gehörten, diskutiert. Die klinischen Diagnosen waren folgende:

| Diagnosen | Zahl der Fälle | Diagnosen | Zahl der Fälle |
|---|---|---|---|
| Adipositas | 3 | Chron. Alkoholismus | 1 |
| Diabetes mellitus | 1 | Herzaffektionen | 2 |
| Depression | 2 | Morbus Wilson | 1 |
| Sklerodermie (Typ Buschke) | 1 | Wurzelneuritis | 1 |
| Hyperfollikulinämie | 1 | Unklare Ödeme | 1 |
| Mediastinaltumor | 1 | Lungentuberkulose | 1 |

In keinem Fall ließ sich klinisch ein Anhalt für eine Mitbeteiligung der Schilddrüse eruieren. Am ehesten könnte man dies noch bei der jugendlichen Sklerodermiepatientin in Erwägung ziehen, da hierbei bekanntlich öfter eine Überfunktion der Schilddrüse im Schrifttum vermutet wird. Die Schilddrüse war mit Aufnahmewerten von 45, 82 und 89% außerordentlich jodhungrig, wohingegen die Serumaktivität sehr gering, die Halbwertzeit mit 7 Tagen völlig normal war.

Es dürfte ziemlich überflüssig sein, an Hand dieser keinesfalls irgendwie zusammenfaßbaren Diagnosen eine Diskussion über die weiteren Möglichkeiten hinsichtlich jodaffiner Schilddrüsen zu eröffnen. Wir bezwecken mit dieser Bekanntgabe nur, auf die weitere Streubreite der Radiojoddiagnostik aufmerksam zu machen. Die 3 Fälle von Adipositas wiesen ebenfalls keine besonderen Merkmale auf, die sie vielleicht als kompensierte Hyperthyreosen gekennzeichnet hätte. Die Gesamtaktivität der Sera lag mit 0,19, 0,3 und 0,213%/Liter durchschnittlich im oberen Bereich der Norm.

Wir möchten unsere Ausführungen nicht abschließen, ohne darauf hingewiesen zu haben, daß gelegentlich auch Fälle zur Beobachtung gelangen, die alle Kriterien einer erhöhten Schilddrüsenaktivität einschließlich kurzer Halbwertzeit und hohem Serumjodgehalt besitzen, denen aber klinisch eine echte Thyreotoxikose keinesfalls zuzuerkennen war, auch nicht im Sinne sog. „stummer Hyperthyreosen". Diese Beobachtungen sind zwar seltener als die einer nur hohen Schilddrüsenjodavidität bei Strumen oder Vegetativ-Labilen ohne klinisch stichfeste Thyreotoxikose.

Wieder ergibt sich dadurch die Möglichkeit, daß der Kliniker sich letzten Endes doch zu sehr auf den Laboratoriumstest stützt und diesen bei Zweifeln das letzte Wort sprechen läßt. Im allgemeinen aber sei nochmals betont, daß der Radiojodtest sicherlich sehr brauchbare, ja äußerst wertvolle Resultate bringt, diese aber mit der Klinik unbedingt abgestimmt werden müssen, und daß erst aus der Abwägung beider das endgültige Urteil gefällt werden darf.

Am Rande soll noch auf leicht zu übersehende Fehlermöglichkeiten verwiesen werden, durch die die Schilddrüse für die Radiojodidaufnahme sozusagen blockiert werden kann bzw. nach Aufhören einer solchen **Blockade** besonders jodhungrig zu sein pflegt. Hierher gehört die vorausgegangene Aufnahme jodhaltiger Medikamente — selbst jodhaltiger Zahnpasten — und erst recht die übliche Röntgendiagnostik mit Kontrastmitteln. Einige Male wurde erst durch langes Befragen der Patienten und schließlich eine Untersuchung im freien Handel erhältlicher jodhaltiger Arzneimittel (z. B. Rulun forte, ein Antihypertonikum) die hierdurch bedingte Jodblockierung aufgeklärt. Dasselbe gilt für den Gebrauch der Thyreostatika. Es würde den Rahmen unserer Arbeit überschreiten, wenn wir die sich hierbei herausstellenden Phasen — anfänglich der Blockierung der Aufnahme und dann eine Art „rebound effect" mit vermehrter Jodavidität — hier besprechen würden. Alles dies zeigt, daß neben dem sicherlich unbedingt physikalisch geschulten Laboratoriumsleiter der Kliniker notwendig ist, der die biologischen Verhaltensweisen des Organismus kennt und sie bei der Gesamtbetrachtung der Fälle mit einschaltet.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. W. Bansi, Drr. med. M.-L. Arnal, Ch. Brüggemann, G. Zielinski, Hamburg, Allg. Krankenhaus St. Georg.

DK 616.441 - 073 : 54.02

## SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Klinik (Chefarzt: Prof. Dr. med. W. *Mohr*) des Bernhard-Nocht-Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. *E. G. Nauck*)

# Hinweise zur Klinik und Therapie der Malaria

von W. MOHR

**Zusammenfassung:** Nach einer einleitenden Ausführung über die Bedeutung der Malaria als Erkrankung in Mitteleuropa wird auf die Erkenntnisse der Malariaforschung der letzten Jahrzehnte kurz hingewiesen. Es werden dann verschiedene für den mit der Malariadiagnostik nicht so vertrauten Arzt besonders wichtige Punkte näher erörtert

**Summary:** In the introduction to this article the author draws attention to the significance of malaria as a disease in central Europe and briefly refers to scientific results of malaria research during the last decades. Various subjects are then discussed, which are of especial importance for those doctors who are not familiar with

**Résumé:** Après un exposé introductif de la signification du paludisme en tant qu'affection en Europe Centrale, l'auteur insiste brièvement sur les enseignements acquis au cours des dernières dizaines d'années dans la recherche du paludisme. Il discute ensuite plusieurs points, particulièrement importants pour le médecin n'étant pas

(Dauer der Malariaerkrankung, Begriff der chronischen Malaria, Initialfieber, lange Latenz, Früh- und Spätrezidiv). Die bei den akuten Malariaanfällen auftretenden Herz-Kreislauf-Symptome bilden sich ebenso wie die zu beobachtenden Veränderungen in den Serumlabilitätsproben nach der Durchbehandlung des akuten Anfalls rasch und meist völlig zurück.
Ausführlicher wird auch noch die Differentialdiagnose der Malaria erörtert und die Bedeutung des Parasitennachweises als der wirklich einzig sicheren diagnostischen Maßnahme betont.
Die Chinintherapie ist überholt, ebenso die Atebrinbehandlung. Das Resochin ist heute das Mittel der Wahl bei der Behandlung und auch der Vorbeugung der Malaria. Es kann als Kurzkur oder auch als 2-Tage-Kur angesetzt werden. Bei komatösen Fällen oder Kranken mit starken gastro-intestinalen Symptomen empfiehlt sich eine Resochingabe i.m. (5%ige Lösung). Der Resochinkur muß aber eine Plasmochin- oder Primaquinebehandlung folgen. Auch der Wert des Paludrin und des Daraprim in der Prophylaxe und Therapie wird besprochen.

the diagnostic possibilities of malaria (duration of the disease, concept of the chronic malaria, initial fever, long stage of latency, early and late relapses). Symptoms of the heart and circulatory system, which occur during acute malarial attacks, disappear promptly and in most cases completely after the thorough therapy administered during the acute attack. The same is true for the alterations in the serum-lability tests.
The differential diagnosis of malaria is discussed in detail. The identification of parasites is considered to be the only absolutely secure diagnostic method, and its significance is particularly emphasized.
Quinine-therapy is obsolete and so is macabrine therapy. Resochin is today the remedy of choice for both therapy and also prophylaxis of malaria. It can be administered in a short course or in a two day course. In patients under coma, or in cases with marked gastro-intestinal symptoms, intramuscular administration of a 5% solution of resochin must be followed by plasmochin or primaquine therapy. Also the value of paludrin and of daraprim for therapy and prophylaxis of malaria is discussed.

aussi familier avec le diagnostic du paludisme (durée de l'affection palustre, notion du paludisme chronique, fièvre initiale, longue latence, récidive précoce et tardive). Les symptômes cardio-vasculaires, se manifestant lors d'accès palustres aigus, régressent, de même que les modifications enregistrées dans les épreuves d'instabilité sérique, rapidement et, en général, complètement après le traitement de l'accès aigu.
L'auteur discute ensuite en détail le diagnostic différentiel du paludisme et souligne l'importance de la recherche des parasites en tant que seule mesure diagnostique vraiment fidèle.
La quiniothérapie est surclassée, de même que le traitement par l'Atébrine. La Résochine est actuellement le remède de choix dans le traitement curatif et préventif du paludisme. Elle peut être instituée soit comme cure brève, soit comme cure de deux jours. Dans les cas comateux ou chez des malades accusant des symptômes gastrointestinaux prononcés, il est recommandé d'administrer une injection de Résochine par voie intramusculaire (solution à 5%). De toute façon, un traitement par la plasmoquine ou primaquine doit précéder la cure de Résochine. L'auteur discute également la valeur de la Paludrine et de la Daraprime dans le traitement préventif et curatif.

Die Bedeutung der Malaria als akute Erkrankung ist für den Arzt in Deutschland heute gering; denn die Hauptverbreitungsgebiete dieser Infektionskrankheit sind auch heute noch die Tropen und Subtropen, wenngleich die Malaria auch dort in vielen Gebieten, in denen sie noch bis vor wenigen Jahrzehnten zu den unvermeidlichen Krankheiten gehörte, selten geworden ist. Auch in Deutschland, wo wir lange Jahre hindurch in der Emdener Gegend immer noch einen Malariaherd hatten, sind die Erkrankungen weiter zurückgegangen. Dem Auftreten einiger autochthoner Malariafälle während und unmittelbar nach dem Kriege, verursacht durch malariainfizierte Kriegsgefangene oder heimkehrende Soldaten, ist kein neuerliches Aufflammen von Malariaherden in Deutschland gefolgt. Damals wurden in Hamburg, Schleswig-Holstein, insbesondere in der Wilster Marsch, bei Leipzig und auch an vereinzelten Stellen Süddeutschlands solche autochthone, d. h. innerhalb Deutschlands erworbene Malaria-tertiana-Erkrankungen beobachtet.

Mit der Zunahme der Handelsbeziehungen zum Ausland aber, insbesondere zum tropischen Afrika, Indonesien, Indien und anderen tropischen Gebieten dürfte, wie unsere Erfahrung gezeigt hat, die Malaria wieder für manche Ärzte nicht nur in den deutschen Hafenstädten, sondern auch im Binnenland, neuerlich als Krankheit an **Bedeutung** gewinnen. So muß man bei fieberhaften Erkrankungen solcher Personen, die als Geschäftsreisende, Monteure, Ingenieure und Instruktoren im tropischen Ausland tätig waren, in erster Linie immer an diese Krankheit denken. Ein weiteres Kontingent stellen Personen, die in der Fremdenlegion gedient haben. Da gerade von diesen in den letzten Jahren eine ganze Anzahl zurückgekehrt ist und viele von ihnen in malariaverseuchten Gebieten eingesetzt waren, ist auch bei diesem Kreis immer an die Malaria beim Auftreten fieberhafter Krankheitszustände zu denken. Ich muß in zweiter Linie an die Möglichkeit eines Amöbenleberabszesses denken, doch soll dieses Krankheitsbild hier heute nicht näher behandelt werden. Merklich geringer als vor dem Krieg ist allerdings die Zahl der Malariaerkrankungen unter den Seeleuten! Der Grund hierfür ist sicher zum Teil, soweit es deutsche Schiffe betrifft, in der Verbesserung der hygienischen Bedingungen an Bord gegenüber der Vorkriegszeit zu suchen. Außerdem aber wird auch die Vorbeugung, zum Teil wenigstens, sorgfältiger durchgeführt. Nicht zuletzt aber liegt der Grund für diesen Rückgang der Malaria unter den Seeleuten auch darin, daß die Infektionsmöglichkeiten in den verschiedenen, früher schwer verseuchten tropischen Hafenstädten geringer geworden sind, weil diese durch eine systematische Mückenbekämpfung asaniert werden konnten. Allerdings trifft dieser Rückgang der Infektionsquote noch nicht für alle Gebiete zu.

Diese Fortschritte auf dem Gebiete der Malariabekämpfung waren aber nur zu erzielen durch die bedeutenden und wichtigen Erkenntnisse, die die wissenschaftliche Forschung gerade auch auf dem Gebiete der Malaria in den letzten Jahrzehnten erzielt hatte. Daß sich die drei hauptsächlichsten **Malariaformen,** Malaria tertiana, Malaria quartana und Malaria tropica nicht nur durch ihre Erreger unterscheiden, sondern auch durch ein jeweils anderes klinisches Bild und eine andere Dauer der Infektion, ist schon längst bekannt, wird aber nur immer wieder zu leicht vergessen. Wie unsere Erfahrung aus Gutachten zeigt, neigt der seltener mit diesen Krankheiten in Berührung kommende Arzt in Deutschland dazu, Malaria gleich Malaria zu setzen, obwohl hier wirklich einschneidende Unterschiede zwischen den einzelnen Formen bestehen.

Besonders wichtig war die Erkenntnis, daß **zwei Entwicklungszyklen** im Menschen bei der Malaria zu unterscheiden sind, einmal der exoerythrozytäre und zum anderen der erythrozytäre. Der erstere spielt sich, wie wir heute wissen, bei den Plasmodienarten des Menschen in den Parenchymzellen der Leber ab. Nach einer Reifezeit gelangen die Parasiten aus den retikulo-endothelialen Zellen der Leber in die Blutbahn. Damit beginnt der erythrozytäre Zyklus. Die Parasiten vermehren sich im Blut einmal ungeschlechtlich durch Teilung, zum anderen bilden sich männliche und weibliche Gameten. Diese beiden letzteren bedürfen aber zu ihrer Weiterentwicklung der Mücke. Erst wenn sie beim Saugakt in den Mückenmagen gelangen, haben sie dort die Möglichkeit, sich zu vereinigen und sich über Zwischenstufen zu den infektionstüchtigen Sporozoiten, die sich dann in der Speicheldrüse der infizierten Mücke anreichern, zu entwickeln. Die Erforschung der oben erwähnten exoerythrozytären Phase war erst möglich durch den Einsatz von Freiwilligen, die sich ganz massiven Infektionen unter-

zogen und dann auch noch bioptische Leberuntersuchungen auf sich nahmen.

Die **Übertragung** der Malaria erfolgt praktisch nur durch den Stich des infizierten Anophelesweibchens, das beim Blutsaugen mit der Absonderung von Sekret aus den Speicheldrüsen die dort angereicherten Sporozoiten auch ausstößt. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch gibt es nicht. Bei Blutübertragungen kann es allerdings einmal doch zu einer direkten Übertragung kommen, deshalb hat man Personen, die eine Malaria durchgemacht haben, als Blutspender für eine Reihe von Jahren, zeitweilig sogar ganz abgelehnt und ausgeschaltet.

Die **Inkubationszeit** vom Stich der infizierten Mücke bis zum ersten Krankheitsausbruch beträgt unter optimalen äußeren klimatischen Bedingungen meist 8—10 Tage bei der Malaria tertiana, 7 Tage bei der tropica und 23—42 Tage bei der quartana. Neben dieser kurzen Inkubationszeit gibt es aber auch noch eine verlängerte Inkubationszeit oder lange Latenz bei der Malaria tertiana, d. h. vom Stich der infizierten Mücke bis zum Ausbruch der Erkrankung vergehen nicht Tage, sondern Monate, im allgemeinen 7 bis 10 Monate. Solche Infektionen mit verlängerten Inkubationszeiten findet man besonders im gemäßigten Klima (Deutschland, Niederlande, Mittelrußland).

Im **Ablauf** der Tertiana unterscheiden wir sogenannte Frührezidive und Spätrezidive, letztere treten noch nach Monaten und Jahren auf. Man kann aber nicht, wenn es nach einer einmaligen Malariainfektion zu einigen solcher Spätrezidive kommt, von chronischer Malaria sprechen. Dieser Begriff ist jenen nur in den Tropen vorkommenden, dauernd reinfizierten Fällen vorbehalten. Chronische Malaria in Deutschland gibt es nicht. In diesem Zusammenhang muß auch nochmals mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß nach der heute geltenden übereinstimmenden Auffassung aller Malariologen die Malaria keine lebensbegleitende Krankheit ist, wie noch in Laienkreisen vielfach angenommen wird. Leider haben sich diese Auffassung auch noch immer einige Kollegen zu eigen gemacht. Jede der drei Malariaformen hat ihre bestimmte zeitliche Dauer, so führt eine Malaria tertiana nur innerhalb von 2 bis 2½, allerhöchstens 3 Jahren zu Rückfällen, eine Malaria tropica kann überhaupt nur noch bis zu 9 bis 12, allerhöchstens 15 Monaten nach Verlassen des malariaverseuchten Gebietes Rückfälle auslösen. Nur die Malaria quartana vermag noch nach 3 bis 4, selten 6 oder gar 8 Jahren Rückfälle zu verursachen. Nach diesem Zeitpunkt aber ist die Malaria erloschen und führt zu keinerlei Rückfällen oder Spätschäden mehr. Es ist wichtig, diese Tatsache, gegen die in ärztlichen Attesten leider vielfach verstoßen wird, nochmals ganz klar herauszustellen. Die Plasmodium-ovale-Infektion, die ja auch klinisch weitgehend der Malaria tertiana ähnelt (Plasmodium-vivax-Infektion), verhält sich auch hinsichtlich ihrer Dauer wie die Tertiana.

Aus dem **klinischen Bild** der drei hauptsächlichsten Malariaformen seien nur einige vielleicht weniger bekannte Einzelheiten erwähnt; aber das Schwergewicht der Ausführungen soll auf der Therapie liegen. Mit dem Begriff der Malaria tertiana verbindet man meist das Bild einer Erkrankung mit Schüttelfrost im Beginn, dem verhältnismäßig steilen Anstieg der Temperatur bis 40°, dem Fieberabfall und dem Schweißausbruch. Nicht so bekannt ist aber die Tatsache, daß die ersten Krankheitserscheinungen auch bei Malaria tertiana völlig uncharakteristisch sein und in vieldeutigen Symptomen, wie Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Kopfweh, Übelkeit, Durchfällen und Fieber nur bis 38° (Initialfieber) bestehen können. Erst im weiteren Verlauf kommt es dann zur Entwicklung der typischen Erscheinungen. Auch die Milz- und Leberschwellung ist in diesen ersten Tagen noch nicht vorhanden. Sie stellt sich meist erst nach zwei oder drei typischen Fieberanfällen ein.

Für die Initialphase der Malaria quartana gilt ähnliches wie für die Malaria tertiana.

Auch bei der Malaria tropica darf man nicht in jedem Fall Schüttelfrost und steilen Fieberanstieg, kurzes Hochbleiben der Temperatur und dann folgenden Abfall mit starkem Schweißausbruch erwarten. Die Eigenart dieser Malariaform, die als einzige tödlich enden kann, ist es, daß die Temperaturen sehr oft unregelmäßig sind, gelegentlich zwar einen Tertianarhythmus imitieren, daneben aber auch zu einer Kontinua wie bei Typhus führen können, sogar ganz niedrige Temperaturen, ja fast fieberfreie Verläufe werden beobachtet. Solch fieberfreie Verläufe finden sich oft bei sehr schweren Infektionen, die mit Hirnhautreizungen einhergehen können, so daß bei der Untersuchung die diagnostischen Überlegungen in ganz andere Richtung gehen und unter Umständen wichtige Zeit zur Behandlung durch falsche Maßnahmen vertan wird.

Noch zwei Punkte seien aus dem klinischen Bild besonders herausgehoben. Das ist einmal der Einfluß der Malaria auf das Herz- und Kreislaufsystem, zum anderen auf die Leber. Im akuten Anfall wird das Herz-Kreislauf-System von der Malaria selbstverständlich in Mitleidenschaft gezogen. Doch haben die systematischen Untersuchungen gerade der letzten Jahre sowohl deutscher als auch anglo-amerikanischer Untersucher gezeigt, daß bleibende Schäden am Herzen oder an den Gefäßen durch Malaria tertiana und Malaria quartana in keinem Fall auftreten, ausgenommen, daß schon vorher Schäden an diesen Organen bestanden haben. Nur bei der Malaria tropica kann es zu einer Schädigung des Herzmuskels, auch mit deutlichen EKG-Veränderungen (vereinzelt sind auch infarktähnliche Bilder beschrieben, so von *Corelli, Mohr, Tünnerhoff)* kommen, die gelegentlich noch die Behandlung der Infektion eine Zeitlang überdauern können. Doch ist auch bei der Malaria tropica die Entwicklung eines Dauerschadens nach einmaliger Malariainfektion sehr selten.

Hinsichtlich der Leberschädigung ist zu sagen, daß die Untersuchungen von *Maegraith* und Mitarbeitern sowie unserer Mitarbeiter *Harten* und *Fuhrmann* gezeigt haben, daß zusammen mit der Lebervergrößerung auch Veränderungen in den sogenannten Leberfunktionsproben auftreten. Auch die Elektrophorese ist in der akuten Krankheitsphase verändert. Alle diese Störungen aber bilden sich nach Einsetzen der spezifischen Behandlung und Beseitigung der Malariaerreger aus dem Blut außerordentlich rasch wieder völlig zurück.

Im amerikanischen und englischen Schrifttum der letzten Jahre finden sich eine ganze Anzahl von Mitteilungen über Leberbiopsien (teils Blindpunktionen, teils laparoskopisch gezielte Punktionen), die zwar von gewissen Veränderungen im akuten Infektionsstadium berichten, aber übereinstimmend darauf hinweisen, daß nach Abklingen der Krankheit die Normalisierung sehr rasch erfolgt *(Hunter* und *Sheedy, White* und *Donner* sowie a. m.). Diesen Beobachtungen widerspricht auch nicht die Feststellung von *Andrews* an einem tödlich endenden Fall von Malaria tropica. Er fand dort Veränderungen bis zur Nekrose, die er als durch eine Anoxie verursacht aufgefaßt hat. Bei rechtzeitig einsetzender Therapie dürfte aber das Auftreten von Dauerschäden der Leber stets zu vermeiden sein. In Zusammensicht dieser Mitteilung von *Andrews* mit den anderen Resultaten ergibt sich, daß solche Vorkommnisse, wie sie *Andrews* beschreibt, Ausnahmefälle sind.

So stehen die Malariaforscher fast in der ganzen Welt heute auf dem Standpunkt, daß es kaum zur Entwicklung bleibender Leberschädigungen nach einer Malaria kommen kann. Nur einige französische Autoren vertreten noch den Standpunkt, daß sich im Anschluß an eine Malaria eine Leberzirrhose entwickeln könne. Demgegenüber ist aber auf die Tatsache hinzuweisen, daß die Leberzirrhose in den Ländern mit endemischer Malaria nicht wesentlich häufiger ist als in den

Ländern des gemäßigten Klimas (*Rabl* zitiert nach *Fischer-Reichenow*). Auch sind in den Tropen eine Reihe anderer eine Leberzirrhose hervorrufender Schädlichkeiten zu berücksichtigen.

Bei der **differentialdiagnostischen Abgrenzung der Malaria** ist immer wieder festzustellen, daß die Angaben des Patienten den Arzt irreführen. Für den Kranken ist das Ergebnis des ersten Malariaanfalls und auch der weiteren Schübe mit Schüttelfrost, schwerem Krankheitsgefühl, Kopf- und Gliederschmerzen so eindrucksvoll, daß er nur zu leicht geneigt ist, alle später einmal auftretenden und mit Frösteln und Fieber einhergehenden Krankheitszustände als Malariarückfälle zu empfinden. Wenn man ihm dann nachweist, daß der Krankheitszustand eine ganz andere Ursache hatte, hört man immer wieder die Erklärung: „Es war aber genauso wie bei meinen früheren Malariaanfällen." Verläßt sich nun der Arzt auf diese Angabe des Patienten und unterläßt die Blutuntersuchung aus Zeitmangel oder auch, weil er in der Methode der Blutuntersuchung auf Malaria nicht geübt ist, so wird er den Krankheitszustand des Patienten als Malaria mit Chinin oder Atebrin behandeln. In manchen Fällen wird er mit der Chininmedikation das Richtige getroffen haben, da Chinin ja auch Fieberzustände anderer Ätiologie zu beeinflussen vermag, in anderen Fällen wird keine Wirkung erzielt, und man wird von therapieresistenten Malariainfektionen sprechen, obwohl in Wirklichkeit völlig andere Krankheitsbilder hier zugrunde liegen. So wurden uns gerade unter dieser letzteren Diagnose im Laufe der Jahre Zystopyelitiden, Cholezystitiden, sehr häufig Endokarditiden, aber auch Hypernephrome, Blutsystemerkrankungen, ja selbst Magenkarzinome überwiesen. In allen diesen Fällen hätte oft über Wochen, ja Jahre gehende Fehlbehandlung vermieden werden können, wenn man sich ein einziges Mal die Mühe einer Blutuntersuchung auf Malaria gemacht hätte oder, falls man selber diese Untersuchung durchzuführen nicht in der Lage war, Blutproben zu dieser Untersuchung an die entsprechende Stelle geschickt hätte. Mit Nachdruck muß nochmals betont werden, daß ja alle Symptome einer Malaria, wie Schüttelfrost, Fieber mit anschließendem Schweißausbruch, Milz- und Leberschwellung, Anämie, auch bei einer ganzen Anzahl anderer Infektionskrankheiten, ja auch bei Tumoren gelegentlich vorkommen können und daß einzig und allein der positive Parasitennachweis die Diagnose Malaria sichert. Auf Grund des klinischen Bildes kann man nur den Verdacht äußern, niemals aber die sichere Diagnose stellen. Auch aus der Erfahrung in unserer Gutachtertätigkeit heraus müssen wir leider immer wieder feststellen, wie leichtfertig die Diagnose Malaria gestellt wird, ohne daß man es ärztlicherseits für nötig hält, eine Blutuntersuchung durchzuführen.

Aber auch das Umgekehrte ist zu beobachten, daß nämlich an alle möglichen anderen Krankheiten gedacht wird, nur nicht an eine Malaria tropica, die ja sehr oft nicht das klinische Bild hervorruft, an das mancher Arzt bei dem Begriff Malaria alleine denkt. Ein Beispiel mag das veranschaulichen:

A. O., 30 Jahre alt, Seemann; zuletzt besuchte Häfen: Dakar, Southampton, Antwerpen, Odensee (Dänemark). Dort an Land gebracht, da seit 3 Tagen hoch fieberhaft erkrankt. Kopfschmerzen, leichte Benommenheit, Nackensteifigkeit, schweres Krankheitsgefühl. Man dachte zunächst an einen typhösen Prozeß, zumal die Leukozyten niedrig waren. Dann fand sich eine Albuminurie mit einer Mikrohämaturie. Da auch der Rest-N etwas anstieg (siehe Kurve!), dachte man an eine Nierenerkrankung, obwohl dazu der niedrige Blutdruck nicht zu passen schien. Es wurde noch die ganze Skala der blutchemischen Untersuchungen durchgeführt, ohne die Diagnose klären zu können. Da auch Terramycin und Aureomycin, die gegeben worden waren, nichts halfen, dachte man endlich daran, daß vielleicht eine tropische Erkrankung vorliegen könne und erkundigte sich telephonisch im Tropenkrankenhaus, welche Krankheiten in Betracht kämen. Das sofort übersandte Blutpräparat brachte die Klärung: schwere Malaria tropica mit überreichlich Ringformen, vereinzelten Teilungsformen und Gameten! Die sofort mit Resochininjektionen eingeleitete Behandlung, noch kombiniert mit Chinin, führte sehr rasch zum Verschwinden der Somnolenz, der schweren Krankheitserscheinungen sowie der Parasiten. Der weitere Heilverlauf war dann komplikationslos.

Trotz des bekannten Tropenaufenthalts war hier zunächst nicht an eine Malaria gedacht worden. Fast hätte das dem Patienten das Leben gekostet, wie in einem anderen Fall, in dem auch eine Nierenerkrankung diagnostiziert worden war und erst in tabula die Diagnose der Malaria tropica gestellt wurde. Hier sei auch an Ausführungen von *Mühlens* über das Auftreten von komatösen zerebralen Malaria-tropica-Erkrankungen bei Seeleuten erinnert, die zunächst als Meningitiden fehl gedeutet wurden. Leider zog diese Fehldiagnose auch zwei Todesfälle nach sich, da auch dort an die Diagnose Malaria einfach nicht gedacht worden war, obwohl bekannt war, daß die beiden Seeleute Westafrikafahrt hinter sich hatten. Diese Fälle zeigen wieder einmal die Bedeutung der Anamnese, einschließlich Berufsanamnese, denn die Angabe darin „Westafrikafahrt" muß eigentlich jedem Arzt die Diagnose Malaria tropica oder tertiana nahelegen. Die Untersuchung auf Malariaerreger ist ja auch nicht so kompliziert, und wenn die eigene Übung in dieser Untersuchungsmethode fehlt, ist stets die Möglichkeit gegeben, in unserer Klinik die entsprechenden Untersuchungen vornehmen zu lassen, die dann schnell und eindeutig die Diagnose sichern.

Die **Therapie** der Malaria hat im Laufe der letzten Jahrzehnte einen erheblichen Wandel erfahren, und doch ist, wie bei einem bedingten Reflex immer noch der erste Gedanke vieler Ärzte, wenn sie von Malaria hören, die Chininbehandlung. Sicher ist diese Behandlung nicht schlecht und vermag, richtig dosiert, den akuten Anfall sehr gut zu beherrschen, jedoch haben wir mit den neuen synthetischen Malariamitteln Medikamente in der Hand, die schneller und besser diese Krankheit bekämpfen und vor allem auch nicht gewisse, dem Chinin anhaftende unliebsame Nebenerscheinungen machen. Vielleicht veranschaulicht eine Gegenüberstellung der zeitlichen Dauer einer Malariabehandlung früher und heute das am besten:

| Chininbehandlung: | Atebrinbehandlung: | Resochinbehandlung: |
|---|---|---|
| 1. Tag 5mal 0,2 | 1. Tag 3mal 0,1 | 1. Tag 2mal 0,3 und 2mal 0,2 |
| 2. Tag 5mal 0,2 | 2. Tag 3mal 0,1 | 2. Tag — |
| 3. Tag 5mal 0,2 | 3. Tag 3mal 0,1 | 3. Tag — |
| 4. Tag 5mal 0,2 | 4. Tag 3mal 0,1 | 4. Tag — |
| 5. Tag 5mal 0,2 | 5. Tag 3mal 0,1 | 5. Tag — |
| 6. Tag 5mal 0,2 | 6. Tag 3mal 0,1 | 6. Tag — |
| 7. Tag 5mal 0,2 | 7. Tag 3mal 0,1 | 7. Tag — |
| Um die hohe Rückfallquote herabzusetzen, war dann eine Fortführung der Chininbehandlung nach dem Chininkalender von *Nocht* notwendig über mindestens 5—7 Wochen. | Hier schloß sich eine 3tägige Plasmochinkur an (2—3mal tgl. 0,01). | Nach dem Resochintag kann man noch eine 3tägige Plasmochinkur oder eine 5tägige Primaquinkur anschließen. |

Das erste synthetische Mittel, das in der Malariatherapie Bedeutung gewann, war das Plasmochin (1926). Da es aber in der therapeutischen Dosis doch eine ganze Reihe unliebsamer Nebenerscheinungen (Magenbeschwerden, Methämoglobinbildung) aufwies, wurde es bald von dem zweiten synthetischen Mittel, dem Akridinfarbstoff Atebrin verdrängt. Dieses Medikament hat sich in der Malariatherapie sehr bewährt, sowohl als Therapeutikum als auch in der Prophylaxe. In der unter anderen besonders von *Mühlens* empfohlenen Kurform: 7 Tage 3mal 0,1 per os oder 3 Tage Atebrin musonat tgl. 1mal 0,3 i.m. und anschließend 4 Tage noch 3mal 0,1 per os war das Medikament lange Jahre hindurch das führende Malariatherapeutikum. Später fügte man, da die Malaria-tropica-Gameten von dem Atebrin nicht erfaßt werden, sondern nur vom Plasmochin, eine 3tägige Plasmochinkur an. Außerdem ist das Plasmochin, wie wir

heute wissen, neben Primaquine das einzige bisher bekannte Medikament, das auch auf die exoerythrozytären Formen, von denen ausgehend die Rezidive immer wieder auftreten können, eine wenn auch nur geringe Wirkung zu entfalten vermag, hat man seit längerer Zeit auch bei der Tertiana an die Atebrinkur eine Plasmochinkur von 3 Tagen anschließen lassen. Mit dieser Kombinationsbehandlung war es möglich, die Rückfallquote bei Malaria tertiana herabzudrücken. Vor allem aber war diese Behandlung einfacher und schneller durchzuführen als die Chininkuren und sie war zuverlässiger und nicht belastet mit schweren Nebenerscheinungen. Beachtenswert ist auch, daß nach Atebrinbehandlung kaum Schwarzwasserfieber auftritt (ganz vereinzelte Mitteilungen im Weltschrifttum über ein derartiges Vorkommnis liegen zwar vor, jedoch sind es keine nur mit Atebrin behandelten Fälle, sondern fast alles Kranke, die auch Chinin bekommen hatten!).

Da aber auch dem Atebrin noch einige Mängel anhafteten, wie weniger gute Verträglichkeit von seiten des Magens, Gelbfärbung der Haut, so suchte man nach weiteren Verbindungen, diese fanden dann *Andersag, Breitner, Jung* und *Kikuth* im sogenannten Sontochin, das als erstes Präparat dieser Reihe chemischer Verbindungen schon 1938 von *Mühlens, Menk* und *Mohr* bei der Malaria des Menschen erprobt wurde, und im **Resochin**, das sich dann in der Folgezeit als das Mittel der Wahl herausstellte.

Das Resochin ist chemisch ein 4-Diäthylaminoisopentylamino-7-chlorchinolin. Es wird im allgemeinen recht gut vertragen, macht keine Magenstörungen, auch keine schwerer wiegenden sonstigen Erscheinungen. Da es farblos ist, führt es auch nicht zu einer Verfärbung der Haut wie das Atebrin.

Die Anwendung kann nicht nur als orale Kur erfolgen, sondern in Fällen von Malaria mit starken gastro-intestinalen Symptomen kann man es auch als Injektion in 5%iger Lösung i.m. geben, ohne dabei irgendwelche Gefahren eines Schockes zu laufen. Bei der i.v. Gabe (nur in dringenden komatösen Fällen!) ist eine langsame Injektion anzuraten, da das Medikament eine gewisse wohl zentral angreifende blutdrucksenkende Wirkung hat.

Bei einer unkomplizierten Malaria tertiana, Malaria quartana und einer leichten oder mittelschweren Malaria tropica wird man also eine Resochinkur entweder als Zwei-Tage-Kur oder auch als Kurzkur in 24 Stunden durchführen.

1. 2tägige Kur: 1. Tag 3mal 2 Tabletten zu 0,25 nach den Mahlzeiten, möglichst nicht auf den leeren Magen. 2. Tag 2mal 2 Tabletten zu 0,25. Insgesamt 10 Tabletten zu 0,25 g.

2. Kurzkur: Sofort nach Klärung der Diagnose 3 Tabletten zu 0,25, 6 Stunden später wieder 3 Tabletten, 12 Stunden nach der 1. Dosis 2 Tabletten und 24 Stunden nach der ersten Gabe nochmals 2 Tabletten, insgesamt 10 Tabletten zu 0,25.

Bei Malaria-tertiana-Erkrankungen mit starken gastrointestinalen Erscheinungen sowie bei mittelschweren und schweren Malaria-tropica-Fällen wird man die intramuskuläre Anwendungsart wählen: Sofort nach Klärung der Diagnose 10 ccm der 5%igen Lösung i.m. Je nach Schwere des Falles dann nach 6 oder 12 Stunden die nächste Dosis, 24 und 36 Stunden nach der ersten Dosis jeweils eine 3. und 4. Injektion i.m. von 10 ccm. In manchen Fällen kann man auf die 4. Injektion verzichten und statt dessen oral noch 1 oder 2 Tage 2mal 2 Tabletten geben.

Die Gesamtdosis bei der Injektionsbehandlung soll je nach Schwere des Falles zwischen 30 und 50 ccm (= 1,5 bis 2,5 g) betragen.

Da aber auch das Resochin nicht auf die Gameten der Malaria tropica wirkt, muß man besonders in den Tropen, um Patienten auch von dieser Parasitenform zu befreien, die ja auf den Kranken selber keine schädigende Wirkung mehr ausüben, ihn aber zur Infektionsquelle für die Anophelen machen, eine Kur mit Plasmochin von 3 Tagen 2mal 0,01 oder mit Primaquine 4 bis 5 Tage 3mal 1 Tablette anschließen. Auch für die Malaria tertiana und quartana empfiehlt sich dieses Vorgehen wegen der Wirkung dieser Mittel auf die exoerythrozytären Formen und damit auf die Rückfallhäufigkeit. Auch in der **Malariaprophylaxe** hat sich das Resochin bewährt. Die Prophylaxedosis beträgt:

bei mäßiger Infektionsexposition: an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche je 1 Tablette oder nur an einem Tage 2 Tabletten (= 2 Tabletten),

bei stärkerer Exposition an 2 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche 2mal 1 Tablette (= 4 Tabletten).

Die Prophylaxe soll mit dem Eintreffen in dem verseuchten Gebiet einsetzen und noch 4 Wochen nach dem Verlassen des infektionsgefährdeten Gebietes fortgesetzt werden. Manche Autoren empfehlen am Ende dieser 4 Wochen noch eine 2tägige Resochinkur nach dem oben gegebenen Schema als Abschluß.

Im Ausland sind eine ganze Reihe von Medikamenten in die Malariatherapie eingesetzt, doch handelt es sich zum Teil dabei um die gleichen chemischen Substanzen, nur mit anderen Namen. So entsprechen chemisch das Aralen, Chloroquine, Tanakan, Nivaquine dem Resochin. Weitere Mittel, die zeitweilig empfohlen wurden, wie das Camoquine u. a., haben sich nicht so durchgesetzt.

Zwei weitere Medikamente müssen aber noch erwähnt werden, die sich auch in der Malariabehandlung sehr bewährt haben: das Paludrin. Es wird sehr schnell aufgenommen, durch Stuhl und Urin ausgeschieden und macht kaum Nebenerscheinungen. Besonders bei der Vorbeugung hat es sich bewährt, gerade weil es verhältnismäßig wenig Nebenerscheinungen, auch bei längerem Gebrauch, macht. Seine Wirksamkeit ist aber beim akuten Anfall nicht so gut und nachhaltig wie die des Resochins. Als Vorbeugungsdosis gibt man 0,1 g täglich.

Das Daraprim (Pyrimethamin) hat bei der Behandlung der akuten Malariaanfälle nicht das geleistet, was man sich von ihm versprach. Vor allem zeigt es in höherer Dosierung unangenehme, unter Umständen toxische Nebenwirkungen.

Als Vorbeugungsmittel, schon in kleinster Dosis von 0,025 g, vermag es Günstiges zu leisten, jedoch versagt es, ähnlich wie das Paludrin, gegenüber den schweren Malaria-tropica-Infektionen.

Die Malariatherapie hat sich also wesentlich vereinfacht. Durch diese Reduzierung der Dauer der Erkrankung konnte auch ein weiterer Beitrag zur Verminderung der Infektionsmöglichkeiten geleistet und damit auch eine epidemiologisch günstigere Situation geschaffen werden. Neben den ausgedehnten Assanierungsmaßnahmen sind es also die Intensivierung und Abkürzung der Therapie bzw. der Krankheitsdauer, die an dem in manchen Gebieten doch sehr merklichen Rückgang dieser Krankheit mitgewirkt haben.

Schrifttum: Fischer, L. u. Reichenow, E.: Protozoenkrankheiten im Handbuch d. Inn. Med., Bd. I, 2, Springer, Berlin (1952). — Hunter, R. C. a. Sheedy, J. A.: Liver Biopsy in Malaria. U. S. Armed Forces Med J. (1952), S. 1603. — Maegraith, B., Sherwood Jones E. a. Horner Andrews W. H.: Pathological Processes in Malaria: Progress Report. I. General (B. Maegraith). III. The Hepatic Lesion (W. H. Horner Andrews). Trans. Roy. Soc. Trop. Med., London, 45 (1951), Nr. 15 u. 27. — Mohr, W.: Resochintherapie der Malaria. Verh. deutsch. Gesellsch. inn. Med. (1951), S. 264; Parenterale Resochinbehandlung bei den verschiedenen Malariaformen. Zschr. Tropenmed., Stuttgart, 4 (1953), S. 137; Die verschiedenen Malariaformen als Versorgungsleiden. Landarzt, 30 (1954), S. 647. — Mühlens, P.: Malaria in Ruge-Mühlens-zur Verth, Krankheiten und Hygiene der warmen Länder, Thieme, Leipzig (1943). — Nauck, E. G.: Lehrbuch der Tropenkrankheiten. Thieme, Stuttgart (1956). — Paget, M., Pone, P., Camain, R. et Vinet, J.: Foie et paludisme chez l'africain à Dakar. Bull. med., Paris, 68 (1954), S. 245. — White, L. G. a. Doerner A. A.: Functional and Needle Biopsy Study of the Liver in Malaria. J. Amer. Med. Ass., 155 (1954), S. 637.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. W. Mohr, Hamburg 4, Bernhard-Nocht-Str. 74.

DK 616.936 - 085

# NEUE ARZNEIMITTEL

Aus der Nervenabt. des Allg. Krankenhauses Hamburg-Barmbek (Leiter: Dr. med. G. *Säker*)

## Ischiasbehandlung mit Hydrocortisonacetat

von G. SÄKER und A. GAIDA

**Zusammenfassung:** Mit Hydrocortisonacetat (25 mg) in lokaler Applikation erzielten wir bei 100 schweren, akuten Ischialgien 15% „Schnellheilungen" und in rund 50% einen Effekt auf die vertebralen und radikulären Symptome, der allen antirheumatischen Maßnahmen und Blockadetherapien überlegen ist. 30 Fälle mit myelographisch und z. T. bioptisch gesicherten, großen Prolapsen sprachen nicht an. Die Myogelosen werden nicht beeinflußt und müssen gesondert nachbehandelt werden. Die peridurale, meist nur einmalige Injektion (etwa 75 mg) ist der intralumbalen und perineuralen vorzuziehen; die peroral/parenterale Therapie mit wasserlöslichen Cortisonen wirkt nicht. Durch diese Ergebnisse wird das bisherige Schrifttum bestätigt, ergänzt und präzisiert. Die lokale Hydrocortisonanwendung kann als wirksame, einfache und gefahrlose, konservative Therapie der Ischialgie angesprochen werden, die sich gegen die ursächliche entzündliche Komponente des Ischiassyndroms richtet.

**Summary:** 100 cases of severe acute ischialgia were subjected to hydrocortisone therapy by local application (25 mg). 15 per cent of the patients were promptly healed. Approximately 50 per cent showed an effect on the vertebral and radicular symptoms, which appeared superior to the effect of all anti-rheumatic measures and blocking therapies. 30 cases which were due to large prolapses, as ascertained by myelography and partly by biopsy, showed no response. Myogeloses are not influenced and require special subsequent therapy. The peridural, mostly single injection (approximately 75 mg) is preferable to the intralumbar and perineural injection. The peroral or parenteral administration of water-soluble cortisone has no effect. By these results the medical literature on this subject, as published up to now, is confirmed, supplemented, and expounded. The local application of hydrocortisone can be considered to be an effective, simple, unhazardous, and conservative therapy of ischialgia, which is aimed at the causative inflammatory component of the syndrome of sciatica.

**Résumé:** Grâce à l'application locale d'acétate d'hydrocortisone (25 mg), nous obtînmes dans 100 sciatalgies aiguës graves un taux de 15% de «guérisons rapides» et, dans 50% des cas env., un effet sur les symptômes vertébraux et radiculaires, supérieur à toutes les mesures anti-rhumatismales et aux thérapeutiques de blocage. Dans 30 cas signés de grands prolapsus, confirmés par myélographie et, en partie, par biopsie, une réaction fit défaut. Les myogéloses se soustraient à l'influence et sont justiciables d'un traitement consécutif spécial. L'injection péridurale, d'ordinaire unique (75 mg env.), est préférable aux injections intrarachidienne et périneurale; le traitement buccal/parentéral par des cortisones hydrosolubles est inopérant. Ces résultats confirment, complètent et précisent la bibliographie parue à ce jour. L'application locale d'hydrocortisone peut être qualifiée de thérapeutique conservatoire de la sciatalgie, efficace, simple et anodine, s'adressant à la composante inflammatoire causale du syndrome de la sciatique.

Entzündliche und mechanische Momente sind nach heutiger Auffassung an der Entstehung des akuten Ischiassyndroms beteiligt. Gegen die direkten, mechanischen Auswirkungen des Bandscheibenprolapses richtet sich die Operation, sofern sie klinisch indiziert ist. Den entzündlichen Faktor versuchen alle konservativen Behandlungsmaßnahmen zu bekämpfen. In diesem Sinne auch die entzündungshemmende Wirkung der Cortisone zum massiven Einsatz in Form der lokalen Applikation des Hydrocortisonacetats (HCA) am Ort des stärksten Befalls zu bringen, war ein naheliegender, folgerichtiger Versuch, den einige Autoren bereits mit Erfolg machten. Unsere Ergebnisse sollen bestätigen, ergänzen und präzisieren.

Das **Schrifttum** über die HCA-Anwendung bei der Ischias: *Robecchi* und Mitarb. injizierten 1952 HCA an die Nervenwurzel. *Texeira* glaubte (1954), mit der kombinierten paravertebralen und epiduralen Injektion bessere Ergebnisse zu erzielen. *Lucherini* wandte 1954 die intralumbale Injektion von 25 mg HCA an, stellte deren Verträglichkeit fest und berichtet über 16 Fälle akuter Ischialgie, von denen 12 schnell, „spectaculaire" und dauerhaft nach einer Injektion geheilt worden seien, 4 weitere Patienten wegen Rezidivs zwei Injektionen benötigten. Bereits gedämpfter als diese überschwengliche Arbeit klingt das Ergebnis einer Nachprüfung durch *Lievre* und Mitarb. (1955), die bereits 1953 HCA epidural angewandt hatten; unter 5 chronischen Lumbagofällen hatten sie nach 25 mg HCA i. l. einen vollen, 2 gute und 2 teilweise Erfolge, unter 11 Ischiasfällen einmal vollen, 5 gute und 5 leichte, zeitweilige Besserungen zu verzeichnen. Im Gegensatz zu *Lucherini* betonen sie, daß die Wirkung nicht sofort, sondern nach etwa 24 Stunden einsetzt, daß der Einwirkungsgrad sehr verschieden ausfällt und daß doch 6 von 18 Patienten nach der i.l.-Gabe von 25 mg HCA über postpunktionelle Kopfschmerzen bis zu einer Woche Dauer (ohne meningeale Reizung) zu klagen hatten. *Biella* und *Cigognini* loben die „brillanten Resultate" bei epiduraler HCA-Therapie (9 Fälle). *Zappala* bringt eine kurze Mitteilung 1955 über gute Heilungsergebnisse nach periduraler Injektion von 75 mg HCA. In Deutschland berichtete *Weber* 1955 über die perineurale Injektion von HCA; von 33 Patienten (84 Injektionen) wurden 12 völlig beschwerdefrei, 15 gebessert und 6 nicht beeinflußt.

Alle Autoren gehen von der Voraussetzung aus, daß neben dem mechanischen auch ein entzündlicher Faktor das Ischiassyndrom manifest macht. Für das Vorhandensein einer Entzündung spricht: eine erhöhte Erregbarkeit der betroffenen Nervenwurzel auf Druck, Zug, Bauchpresse, Liquordruckschwankungen; geschwollene Nervenwurzeln im Myelogramm (5, 14); Liquorveränderungen; Operationsbefunde (4, 6, 13), die Schwellungen der Wurzelnerven, periradikuläre und arachnoidale Verklebungen beschreiben; histologische Untersuchungen (7, 12), bei denen die Merkmale einer „interstitiellen Entzündung" gefunden wurden. Ferner wurde gegen eine einseitige Auswertung der mechanischen Prolapswirkung eingewandt, daß der Prolaps nach Spontanheilungen im Myelogramm sichtbar bliebe (1, 4) und daß viele autoptische Prolapse niemals Ischiassymptome gemacht hatten (8).

Wir behandelten in den beiden letzten Jahren eine nicht ausgewählte *Serie von 100 Ischiadikern* (60 Männer, 40 Frauen, Ausgangsgruppe 3 und 4) mit *Hydrocortisonacetat*[1])

[1]) Verwandt wurde „Hydrocortison-Kristallsuspension" d. Farbwerke Hoechst A.G.

und zwar mit einer einmaligen Injektion von *25 mg*, zumeist peridural. Die **Ergebnisse** waren:

1. 30 **absolute Therapieversager** (15 Männer, 15 Frauen).

In diesen Fällen brachte auch eine Wiederholung der Injektion oder eine Dosiserhöhung auf 100 mg, ein Wechsel des Injektionsortes (perineural, peridural, intralumbal) und ein Wechsel der Behandlungsart (z. B. Irgapyrin) keinen besseren bzw. verwertbaren Therapieeffekt.

Um der Ursache des Versagens näher zu kommen, wurden 27 von den 30 Patienten myelographiert (Abrodilmethode). In 24 Myelogrammen wurde ein einwandfreier, großer Prolapsbefund erhoben. 20 Patienten entschlossen sich zur Operation. Der Operateur (Prof. *Häußler*) fand bei allen 20 — dem Myelogramm entsprechend — einen „operationsreifen" Prolaps, der seiner Ansicht nach jeweils so erheblich war, daß einer konservativen Therapie ein augenfälliger Erfolg versagt bleiben mußte. Bei den 3 „negativen" Myelogrammen sprachen Anamnese und Befund trotzdem für eine Prolapsgenese der Ischialgie, so daß offen bleiben muß, ob bei diesen nicht ein lateraler Prolaps vorlag, der von der myelographischen Methode ja häufig nicht erfaßt wird. — Die nicht operierten Fälle kamen erst nach etwa 6—8 Wochen Krankenhausbehandlung von Gruppe 4 in Gruppe 2.

Die Schlußfolgerung: Ein großer Prolaps setzt der HCA-Wirkung eine Grenze, wenn das mechanische Moment soweit überwiegt, daß eine Bekämpfung der perifokalen Entzündung unmöglich oder für das therapeutische Resultat unwesentlich wird. Versagt die HCA-Therapie, dann wird auch anderen konservativen Methoden kein schneller Erfolg beschieden sein. Es wird dann entweder die Indikation und der Entschluß zur Operation (= Entfernung der Raumbeengung) unter Abkürzung der sonst üblichen Wartezeit greifbarer oder man wird mit einer langen Krankheitsdauer rechnen müssen, in der man die Spontanheilungstendenzen (= langsame Um- und Abbauvorgänge) abwarten und sich auf rein symptomatische Maßnahmen beschränken muß.

2. **70 Behandlungserfolge,** die durch Einbeziehung des Zeitfaktors und des Erkrankungsgrades (Gruppeneinteilung) näher präzisiert werden müssen.

| Von den 70 Patienten gehörten zur Anfangsgruppe | besserten sich bis zum 3. Tag in die Gruppe | | | bis zum 7. Tag in die Gruppe | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 32 Pat. der Gruppe *4* | 3 | 21 | 8 | 22 | 10 | — |
| 38 Pat. der Gruppe *3* | 12 | 25 | 1 | 34 | 4 | — |
| 70 Pat. der Gruppen *4 u. 3* | *15* | *46* | 9 | *56* | 14 | — |

Die Behandlungsergebnisse:

a) in *15% „Schnellheilungen"*, die am 3. Behandlungstag von der Ausgangsgruppe 3 und 4 in unsere Gruppe 1 kamen, bei denen also eine Beseitigung der Entzündungsvorgänge durch HCA genügt, um das gesamte Ischiassyndrom (vertebral und radikulär, einschl. Skoliosen und radikulären Paresen und Hypästhesien) zum Abklingen zu bringen und den verbleibenden Prolaps klinisch „stumm" werden zu lassen. Auf die Wiedergabe von eindrucksvollen Beispielen, deren Bilder sicher vorstellbar sind, wird aus Raumgründen verzichtet. Sie würden auch — betont herausgestellt — ein falsches Bild geben von der

b) *durchschnittlichen Wirksamkeit der HCA:* rund 50% der Ischiadiker (Anfangsgruppe 3 und 4) kamen am 3. Behandlungstag in Gruppe 2 bzw. am 7. Tag in Gruppe 1! Diese Wirkung kann man erst richtig bewerten, wenn man sie an einer Vergleichserie (ohne HCA) mißt. Die Voraussetzungen zum Vergleich beider Serien sind dabei erfüllt (gleiche Ausgangsgruppe, vergleichbarer Schnittpunkt, gleiche Klinik).

Es kamen in Gruppe 2

| | nach 1/2 | 1 | 1 1/2 | 2 | 3 Wochen Behandlung |
|---|---|---|---|---|---|
| von 156 Patienten der Vergleichsserie | 8 | 54 | 42 | 41 | 11 |
| von 70 Patienten der HCA-Therapie | 61 | 9 | — | — | — |

In der starken zeitlichen Raffung der Besserungstendenz zeigt diese Tabelle den *echten Therapieeffekt des HCA* und seine *Überlegenheit* über die üblichen antirheumatischen Maßnahmen, mit denen die Vergleichsserie behandelt wurde (Salizylate bzw. Pyrazolon-Mischpräparate als Tabletten oder Injektionen, wie z. B. Irgapyrin, ferner Bettruhe, Lagerung, Lichtbogen usw.). Die HCA-Therapie ist auch allen früheren „Blockadetherapien" vorzuziehen, weil sie wirksamer, einfacher und vor allem gefahrlos ist.

Die Indikation zur HCA-Anwendung ist vor allem bei der akuten, schweren Ischias (Gruppe 3 und 4) gegeben. Die Kranken der Schweregruppe 2 sprechen meist auf die übliche Ischiastherapie ausreichend an. — Die Ursachen der *chronischen Lumbago* sind bekanntlich vielfältig (Spondylitis, Metastasen, Osteoporose u. a.) und auf jeden Fall erst zu klären, bevor eine gezielte Therapie angesetzt wird!

Der *akute Hexenschuß* klingt zu rasch spontan ab, um eine Aussage über den Wert einer Therapie besonders in der ersten Krankheitswoche zuzulassen. Die *Dauer der akuten Lumbago* betrug nämlich nach Angaben von 169 Patienten:

| Dauer bis zu | absol. Zahl | Anteil etwa: |
|---|---|---|
| 1/2 Woche | 54 | ein Drittel |
| 1 Woche | 53 | ein Drittel |
| 2—3 Wochen | 44 | ein Viertel |
| 4—5 Wochen | 16 | ein Zehntel |
| länger | 2 | |

Die *Kontraindikationen* für die wasserlöslichen Cortisone, wie z. B. Ulkusleiden, Diabetes mellitus, gelten für das HCA bei Verwendung von 25 bis 100 mg nicht. Die geringen Steroidmengen, die beim schwerlöslichen (1,77 mg%) HCA pro Zeiteinheit in Lösung gehen, werden anscheinend vom Gewebe des Injektionsareals voll abgebunden, so daß Allgemeinwirkungen nicht zustande kommen. — Die antiphlogistische Mesenchymhemmung der Cortisone, die im Tierversuch zur Genüge bewiesen und beim Menschen bestätigt ist, erfordert andererseits sorgfältige Sterilität bei der HCA-Injektion.

Unsere **Gruppeneinteilung:**

*Gruppe 4 (schwer):* vorwiegend bewegungsunfähig und bettlägerig. Lumbago, Ischiasschmerz auch im Liegen. Lasègue bis etwa 25 Grad. LWS: starke Schmerzbehinderung, hochgradige Schon-Steifhaltung, örtlicher Druckschmerz und evtl. Skoliose. Starke radikuläre Schmerzen auch im Liegen. Gehen, Sitzen und Bücken praktisch nicht möglich.

*Gruppe 3 (mittel):* im Liegen weitgehend beschwerdefrei. Gehen und Sitzen möglich, aber schmerzhaft und mit starkem Schongang. Lasègue bei etwa 40 Grad. LWS: Beugung bis etwa 30 Grad möglich, Lumbagoschmerz bei jeder Belastung, örtlicher Druckschmerz und evtl. Skoliose vorhanden, desgleichen Schonhaltung. Radikulärer Schmerz bei jeder Funktionsbelastung. Nervendruckschmerz.

*Gruppe 2 (leicht):* beim Gehen und Sitzen nur nach einiger Belastung Schmerzen. Leichter Schongang, Lasègue bei etwa 60 Grad. LWS: Beugung bis etwa 60 Grad möglich, noch Lumbagoschmerz bei Belastung, auch örtlicher Druckschmerz noch vorhanden. Schonhaltung und Skoliose noch mäßig vorhanden. Radikulärer Ausstrahlschmerz noch bei mäßiger Belastung vorhanden, leichter Nervendruckschmerz.

*Gruppe 1 (restliches Myogelosenstadium):* Kein verwertbares Vertebralsyndrom und keine sicheren radikulären Schmerzen mehr, auch bei mäßiger Belastung nicht. Es bestehen aber noch Myogelosen und alle ihre Auswirkungen und evtl. radikuläre Ausfälle wie Reflexabschwächungen, motor. Schwächen und Hypästhesien, jedoch ohne radikuläre Schmerzen. Eine ambulante Behandlung oder Nachkur im Rheumabad wäre möglich.

Bemerkungen hierzu: Die Gruppe erfaßt und charakterisiert nur die Ausprägung des jeweiligen klinischen Lumbago-Ischias-Syndroms. Sie sagt nichts aus über die Pathogenese und über die Prognose, auch nichts über die Relation: mechanischer Faktor (Prolaps-)/Entzündung. Eingestellt ist die Einteilung auf das Symptom, das für den Patienten im Vordergrund steht: den Schmerz und die schmerzbedingte Funktionsstörung. Da der Schmerz eine subjektive Erlebnisgröße ist, dient die schmerzbedingte Funktionsstörung als Maßstab für die Krankheitsschwere und den Therapieerfolg. Gegen das

Schmerzsyndrom hat sich die Behandlung zu richten. Es ist dabei ein *Nachteil der HCA-Therapie,* daß sie meist nicht vor 24 Stunden zum Tragen kommt, und daß dieses Intervall nach wie vor durch Schmerzmittel überbrückt werden muß.

*Einfluß der HCA-Injektion* (25 mg) auf die *einzelnen Ischiassymptome* bei 70 mit Erfolg behandelten Ischiaspatienten.

Am 7. Tag nach der Injektion war:
das *Symptom*

| | Häufigkeit vor der Behandlung | praktisch beseitigt | gut beeinflußt | nicht beeinflußt |
|---|---|---|---|---|
| Vertebralsyndrom: | | | | |
| LW-Spontanschm. | 62 | 47 | 15 | — |
| LW-Druckschm. | 50 | 30 | 20 | — |
| Schonhaltung | 66 | 42 | 22 | 2 |
| Skoliose | 40 | 23 | 14 | 3 |
| Bückbehinderung | 67 | 32 | 35 | — |
| Radikul. Reiz: | | | | |
| Segmentschmerz | 66 | 45 | 21 | — |
| Preßschmerz | 55 | 50 | 5 | — |
| Nerv. druckschmerz | 47 | 35 | 12 | — |
| Lasègue | 57 | 36 | 21 | — |
| Radikul. Ausfälle: | | | | |
| Segm. Hypästhesie | 45 | 12 | 10 | 23 |
| Refl.abschwächung | 41 | 8 | 12 | 21 |
| Motor. Parese | 36 | 5 | 16 | 15 |
| *Myogelosen* | 70 | — | 17 | 53 |

Die *Myogelosen* werden, wie die vorstehende Tabelle zeigt, von *der HCA-Therapie nicht beeinflußt,* während die vertebralen und radikulären Symptome gut gebessert werden und auch leichtere radikuläre Ausfälle behoben werden können. Die Myogelosen nahmen auch unter früheren Behandlungsarten die gleiche Sonderstellung ein, die nur heute krasser auffällt, weil wir unter HCA eine schnellere Beseitigung des vertebralen und radikulären Syndroms unter Verbleib der Myogelosen erleben. Die Myogelosen entstehen zwar bei der Ischialgie durch den zentralen Reiz, lösen sich aber im weiteren Verlauf — wie alle Reflexdystrophien — von dieser Ursache und werden gewissermaßen zu einem selbständigen Krankheitsfaktor. Diese Sonderstellung der Myogelosen muß in unserer Studie, welche die Möglichkeiten und Grenzen der HCA-Wirkung herausarbeiten soll, ausdrücklich berücksichtigt werden, sowohl in der Gruppeneinteilung wie in der Diagnostik und Therapie. HCA kann im reinen Myogelosenstadium (Gruppe 1) keine Wirkungen mehr erzielen! Wenn man Fehlanwendungen und scheinbare Versager des HCA vermeiden will, muß man sich also um eine Abgrenzung der klinischen radikulären Symptome gegen die Myogelosenbilder bemühen. Die Myogelosen beanspruchen nach wie vor ihre Eigenbehandlung (Wärme- und Massagemaßnahmen, Injektionen usw.) von meist 2 bis 4 Wochen Dauer.

**Anwendungsform des HCA.**

a) Die *intralumbale Applikation* wird von ausländischen Autoren bevorzugt. Eine Nachprüfung der intrathekalen HCA-Toleranz durch meinen Mitarbeiter Dr. *Gaida* ergab bei 57 Injektionen von je 25 mg HCA unverdünnt i.l., daß Konus-Kaudareizungen und -schädigungen ebenso wie eine pathologische Vermehrung der Zellzahl und der Eiweißwerte keinmal zu beobachten war (Liquorkontrolle lumbal nach 1 bis 4 Tagen). Wir können somit früheren Untersuchern (3, 9, 10) bestätigen, daß 25 mg HCA intrathekal ohne nervale und ohne meningeale Reaktion vertragen wird. Es klagten aber von 19 Männern einer und von 13 Frauen 6 die typischen postpunktionellen Kopfschmerzen an Intensität und Dauer, wie sie nach einfachen diagnostischen Liquorabnahmen (mit 0,5- bis 1,0-mm-Nadel) an Häufigkeit und Geschlechtsverteilung gesehen werden. Da wir eine Besserung der Ischialgie nicht durch neue Beschwerden erkaufen wollen, da wir ferner nicht beweisen konnten, daß die i.l. HCA-Anwendung wirksamer als die peridurale ist, möchten wir *wegen der postpunktionellen Kopfschmerzen von der intrathekalen HCA-Therapie der Ischias abraten.*

Es wird im Schrifttum empfohlen, HCA intralumbal gegen arachnoidale Verklebungstendenzen bei tuberkulöser Meningitis und nach Hirnoperationen anzuwenden. Wegen der Wichtigkeit dieser Frage möchten wir anmerken, daß lumbal verabreichtes HCA die arachnoidale Reizreaktion im Spinalkanal tatsächlich hemmt, daß seine Wirkung sich jedoch auf den Kranialraum nicht auszudehnen scheint. Wenn man einer Luftenzephalographie mit 30 ccm Luft lumbal 25 mg HCA folgen läßt, so beträgt die meningeale Reaktion (nach 24 Stunden lumbal) im Durchschnittswert 130/3 Zellen, die Eiweißvermehrung 0,2 bis 0,4 nach Kafka, was der Reaktionsgröße ohne HCA etwa entspricht. Bei der Abrodilmyelographie hemmt dagegen das gleiche Vorgehen die meningeale Reaktion (Zellwerte nicht über 450/3, im Mittelwert 150/3; Eiweißvermehrung um 0,2 bis 1,0), während die meningeale Zellreaktion ohne HCA im Mittel 1076/3 Zellen, mit Spitzenwerten bis 4400/3 erreicht (Ablesung immer nach 24 Stunden).

b) Die *peridurale Injektion* von 25 bis 100 mg HCA wird ohne Nebenerscheinungen und örtliche Nachbeschwerden vertragen. Die Injektion geschieht mit üblicher Technik etwa in Höhe des Prolapses. Wir stellten im Modellversuch mit Bariumkristallen röntgenologisch fest, daß eine Kristallsuspension nicht etwa klumpenförmig im hinteren PD-Raum liegen bleibt, sondern sich gleichmäßig über die ganze Zirkumferenz des PD-Raums ausbreitet und sich über 1 bis 2 Wirbelkörperbreiten nach oben wie unten verfolgen läßt; die tatsächliche Ausbreitung der viel kleineren HCA-Kristalle (0,5 bis 1,0 mikron) dürfte weit größer sein. Unsere Versuchsreihe wurde mit 25 mg HCA pro dosi behandelt; diese Menge scheint gerade auszureichen. Eine Dosiserhöhung auf 50 mg brachte keine merkbar besseren Erfolge. An Hand einer noch laufenden Serie möchten wir eine Dosis von 75 bis 100 mg pro Injektion peridural empfehlen; die Erfolgsquote wird dabei größer. Es genügt im allgemeinen eine Injektion. Serieninjektionen sind nach unseren Befunden zwecklos und auch nicht sinnvoll. Nachinjektionen können jedoch bei rückläufigem oder unvollkommenem Effekt vorgenommen werden; ihr Zeitpunkt ist solange nach klinischen Erfordernissen (Schmerzrezidiv) zu wählen, bis wir evtl. durch Isotopenmessungen über die Verweil- und damit Wirkungsdauer des HCA am Injektionsort objektive Messungsgrößen besitzen.

c) Injektionen an den *peripheren Nerven* können paravertebral, präsakral, epidural und „perineural" (= an typischer Stelle am unteren Glutäusrand) vorgenommen werden. Über die proximale Applikation berichteten ausländische Autoren (s. o.), über die perineurale *Weber.* Die perineurale Anwendungsform wäre für die Allgemeinpraxis vorzüglich geeignet. Wir sahen unter 20 Perineuralinjektionen (25 mg HCA in 10 ccm physiol. Kochsalzlösung) 10mal einen guten Erfolg, 5mal versagte sie, während die anschließende PD-Injektion anschlug. Nach unserem Eindruck ist die perineurale Injektion durchaus brauchbar, bleibt aber an Wirksamkeit und Erfolgssicherheit hinter der PD-Injektion zurück. In der Klinik bevorzugen wir die perineurale Injektion, wenn die radikulären Schmerzen über das Vertebralsyndrom überwiegen. Es ist aber doch interessant, daß nach perineuralen HCA-Injektionen nicht nur die distalen Nervensymptome, sondern auch die proximalen Vertebralsymptome eindeutig beeinflußt werden, so daß man an Stelle einer streng lokalistischen Auffassung (Prolaps!) doch mehr in einer „Funktionseinheit des Gesamtsyndroms" denken sollte. — *Intraneurale* Injektionen von HCA sind trotz seiner Gewebsfreundlichkeit zu *vermeiden;* allein der Desinfektionszusatz (Chloramphenicol bzw. 0,5% Benzylalkohol) könnte dabei leichtere Nervenschäden setzen, auch wenn histologisch sichtbare Schäden erst bei etwa 2% Benzylalkohol zustande kommen.

d) Wasserlösliche Cortisone in üblicher Dosierung zeigten — im Gegensatz zur lokalen Anwendung — keine sichere Wirkung auf das Ischiassyndrom.

Schrifttum: 1. Berg: Acta chir. Scand., 104 (1952), S. 124. — 2. Biella, Cigognini: Minerva med., 200, S. 1863. — 3. Boudin, Barbizet u. a.: Société med. Hôp. de Paris (1955), v. 8. 7. — 4. Falconer u. Mitarb.: Brit. J. Surg., 134 (1946), S. 141; 139 (1948), S. 225; J. Neur., Neurosurg., Psychiatr., 1 (1948), S. 13. — 5. Fischer, F. K.: Schweiz. med. Wschr., 10 (1949), S. 213. — 6. Holmes, Sworn: Brit. med. J. (1945), S. 350. — 7. Irsigler: Acta Neurochir., 1 (1951), S. 478. — 8. Lindblom, Rexed: J. Neurosurg., 5 (1948), S. 413. — 9. Lievre u. Mitarb.: Rev. rhumat., 22 (1955), 9, S. 671; 4, S. 311. — 10. Lucherini: Rev. rhumat., 21 (1954), S. 809. — 11. Robecchi u. Mitarb.: Minerva med., 68, S. 6. — 12. Schmidt: Dtsch. med. J. (1955), S. 733. — 13. De Sèze: Sem. Hôp., Paris (1949), Nr. 22. — 14. Stenstroem: Acta radiol., 29 (1948), S. 303. — 15. Texeira: Rev. rhumat., 2 (1954), S. 100. — 16. Weber: Medizinische (1955), S. 1807. — 17. Zappala: Policlinico, 62 (1955), S. 1229 (Rome). — 18. Saeker: Nervenarzt (1947), S. 323; (1952), H. 4; (1952), S. 333; (1953), S. 237; Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 547.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. G. Säker u. Dr. med. A. Gaida, Hamburg, Flemingstraße 5.

DK 616.833.58 - 009.7 - 085

# FRAGEKASTEN

**Frage 53:** Bronchialasthmatiker mit beg. Emphysemthorax leidet seit 1 Jahr unter immer häufiger auftretenden, kurz dauernden Krampfzuständen der vorderen Thorakalmuskeln, bes. im Gebiet der re. u. li. unteren Thoraxapertur. Fast regelmäßig treten diese Krampi beim morgendlichen Schuhschnüren (Bücken) auf. Wie ist die Genese und was ist zu tun?

**Antwort:** Diese **Krampi beim morgendlichen Schuhschnüren** bzw. beim Bücken haben weder etwas mit dem Bronchialasthma noch mit dem Emphysem zu tun. Wir finden sie relativ oft bei Dickleibigen mit entsprechendem Zwerchfellhochstand. Sie spielen sich vermutlich an den Insertionsstellen der schrägen und geraden Bauchmuskulatur (M. obliquus internus abdominis und M. transversus abdominis) an der unteren Thoraxapertur ab. Da diese Krampi nur von ganz kurzer Dauer sind, verspricht eine medikamentöse Behandlung keinen Erfolg. Man kann den Patienten nur empfehlen gymnastischen Unterricht zu treiben. Prof. Dr. med. *G. Bodechtel*, II. Med. Universitätsklinik, Ziemssenstraße 2.

**Frage 54:** 1. Gibt es Richtwerte über die Strahlendosis, die der Durchleuchter bei Lungendurchleuchtungen erhält

a) allgem. trotz Abschirmung des Gerätes,

b) auf die Hände beim Drehen des Untersuchten, 1. trotz Schutzhandschuhen, 2. ohne Handschuhe.

**Antwort:** Über die **Strahlenbelastung des Arztes bei der Durchführung von Lungendurchleuchtungen** liegen nur relativ wenige Angaben vor, da in Radiologenkreisen die Strahlengefährdung hierbei gegenüber derjenigen bei Breipassagen usw. als relativ gering angesehen wird, sofern es sich nicht um Massenuntersuchungen handelt.

a) Was die allgemeine Strahlenbelastung des Arztes bei Lungendurchleuchtungen bei Abschirmung des Gerätes ohne sonstigen Strahlenschutz anbelangt, so könnte man hierfür approximativ Untersuchungsergebnisse der letzten Zeit über die Streustrahlendosen in Röntgenuntersuchungsräumen heranziehen, z. B. den Beitrag von *Spiegler* zum Strahlenschutzproblem. Fortschr. Röntgenstr., 83 (1955), S. 650—660 (vgl. Radiologisches Sammelreferat, Münch. med. Wschr., 98 [1956], S. 19) wie auch einige ähnliche Arbeiten des ausländischen Schrifttums. Für die Praxis hat dies aber m. E. keinen Wert und könnte zu nicht unbedenklichen, falschen Vorstellungen führen, da die Strahlenbelastung im Einzelfall von sehr vielen, in ihrer Auswirkung kaum abzuschätzenden Faktoren abhängt (u. a. auch von der Raumhöhe, Wandnähe, Wandmaterial usw. in Hinsicht auf die Tertiärstrahlung). Ihre Besprechung würde viele Seiten erfordern; für ältere Anlagen, wie sie häufig für Lungendurchleuchtungen verwendet werden, hätten sie aber keine Gültigkeit. Unter ungünstigen Umständen erhält der Durchleuchter sogar von dorsal her eine beachtliche Streustrahlung, was freilich selten ist.

In derartigen Fällen, wie eigentlich überhaupt zur Bestimmung der Strahlenbelastungsdosis unter den ja im Einzelfall sehr stark variierenden Bedingungen, sind länger fortgesetzte Stichproben mit Strahlenschutzplaketten[1]) das zweckmäßigste, die z. B. auch in der vom Unterfertigten geleiteten, bezüglich Strahlenschutz optimal eingerichteten Röntgenabteilung fortlaufend verwendet werden. Es sind dies kleine Kunststoffkassetten, die einen Testfilm und verschiedene Filterfelder enthalten. Sie werden an den mutmaßlich gefährdeten Körperstellen, z. B. an der Schulter, am Ärmel des Arztmantels, am Rücken usw. oder an suspekten Stellen des Raumes für vier Wochen angebracht und dann zur Auswertung an die Prüfstelle eingeschickt, welche über das Resultat Bescheid gibt. Für die Hand des Arztes gibt es auch Fingerringe mit einer ähnlichen Einrichtung.

Vorbereitend für dieses Testverfahren empfiehlt sich die Leuchtschirmprobe, insbesondere bei älteren Einrichtungen, d. h. das Absuchen des Gerätes und der Umgebung auf Nebenstrahlung mit einem zweiten Leuchtschirm während des Durchleuchtungsbetriebes. Der Leuchtschirm kann für diesen Zweck klein und ohne Bleiglas sein; es genügt also evtl. die Beschaffung eines kleinen Stücks Leuchtschirmfolie, falls ein zweiter Leuchtschirm nicht zur Verfügung steht. Bei Apparaten mit alten freistehenden Gleichrichterventilen sind auch diese bezüglich etwaiger Strahlung zu überprüfen, die unter Umständen stärker sein kann als diejenige einer Röntgenröhre (*Backmund* und *Ekert*, Röntgenstrahlung durch einen mit Ventilröhre arbeitenden Hochfrequenzapparat, Münch. med. Wschr. [1930], I, 801). Man kann bei einer solchen informatorischen Untersuchung allerhand Überraschungen erleben und erhält vor allem auch eine ungefähre Vorstellung von der Verteilung der vom Patienten ausgehenden Streustrahlung, die übrigens den Zuschauer meist mehr trifft als den Durchleuchter.

b) Die gleichen Bedenken gelten eigentlich auch in Hinsicht auf Richtwerte für die Strahlenbelastung der Hand des Arztes, wenn auch in etwas geringerem Umfang. Es seien hierüber einige Angaben gemacht, wobei aber ebenfalls empfohlen sei, im Einzelfall Stichproben mit Strahlenschutzplaketten oder Fingerringen mit solchen Einrichtungen zu machen, auch vorsichtshalber deshalb, weil Kilovolt- und Milliamperemeter defekt sein und falsche Werte angeben können.

Bei Hineingreifen in den direkten ungeschwächten Strahlenkegel ohne Schutzhandschuhe, z. B. beim Drehen des Patienten bei völlig offener Blende, was fehlerhaft ist und auch ausnahmsweise nicht vorkommen sollte, muß mit der Dosis gerechnet werden, die der Patient aufgestrahlt erhält, reduziert mit einem Faktor, welcher der größeren Entfernung der Arzthand entspricht. Nach einer Tabelle in *Rajewski* (Strahlendosis und Strahlenwirkung [1956]) wird die Rückenhaut des Patienten bei Durchleuchtungen zwischen 60 und 100 kV bei sonst regulären Bedingungen (3 mA, 35 cm Fokushautabstand) bei einer Aluminiumschutzfilterung von 1,5 mm Al mit durchschnittlich 7 bis 20 r pro Minute, bei einer Filterung von 3 mm mit 3—10 r pro Minute belastet. Diese Werte wären entsprechend der größeren Entfernung der Hand des Arztes in quadratischer Proportion zu mindern. Es ergibt sich pro Minute bereits eine Überschreitung resp. sogar ein Vielfaches der für die Hand zulässigen Wochendosis von 1,5 r.

Bei Palpieren auf der der Röhre abgewandten Seite des Patienten im direkten Strahlenkegel, also in der durch den Patienten geschwächten Strahlung, muß bei 60 kV je nach Feldgröße mit 0,31 bis 0,35 r pro Minute gerechnet werden (*Lemmel* [1938]), Werte, die selbstverständlich gewissen Schwankungen, je nach Patientendurchmesser usw., unterliegen.

Bei Drehen des Patienten mit Anfassen in Thoraxhöhe außerhalb des Strahlenkegels können die Werte approximativ herangezogen werden, welche für die seitliche Streustrahlenaussendung des Patienten ebenfalls obiger Arbeit zu entnehmen sind. Die Werte bewegen sich je nach Feldgröße und Spannung zwischen 0,015 r und 0,04 r pro Minute. Faßt man den Patienten tiefer, etwa in Beckenhöhe, so reduzieren sich diese Dosen außerordentlich stark, schon nach dem Gesetz der Abnahme der Strahlung im Quadrat der Entfernung, aber auch aus anderen Gründen. Messungen hierüber sind uns nicht bekannt.

[1]) Zum Preise von DM 2,— (inkl. Auswertung) bei der Arbeitsgemeinschaft für Strahlenschutz an der Med. Univ.-Klinik, Erlangen.

Bei Verwendung eines vorschriftsmäßigen Bleigummihandschuhs (Bleigleichwert 0,2 mm) wird bei Lungendurchleuchtungen die Streustrahlung außerhalb des Strahlenkegels praktisch vollkommen abgefangen. Zum Arbeiten im direkten ungeschwächten Strahlenkegel ist dieser Handschuh allerdings nicht geeignet, da hierfür zu wenig Schutz bietend.

Ausreichender Strahlenschutz für Brust und Rumpf, nicht nur für die Hände, ist zweifellos auch bei der routinemäßigen Durchleuchtung von Lungen erforderlich, und zwar als lückenloses System, z. B. gegeben durch Schutzkanzel mit tief herabreichendem Schutz, Bleigummilappen zwischen Schirm und Kanzel von ausreichender Länge oder vorschriftsmäßige Bleigummischürze sowie hinreichender Schutz am Leuchtschirm und im Rahmen desselben mit entsprechendem Bleiglasgleichwert (bei Spannungen bis 100 kV mindestens 1,5 mm). Außerdem ist höhere Aluminium-Schutzfilterung am Strahlenaustrittsfenster als durchschnittlich verwendet auch für Lungendurchleuchtungen zur Minderung der Strahlendosis zu empfehlen (2 bis 3 mm Al) und beeinträchtigt entgegen der herrschenden Vorstellung das Durchleuchtungsbild nicht.

Die auf die Dauer maximal zulässige Strahlendosis für Arzt und Personal wird nach den gegenwärtig gültigen Richtlinien zu a) 0,3 r pro Woche, zu b) 1,5 r pro Woche angenommen, Strahlenbelastungen, die aber in neuzeitlichen und strahlenschutzmäßig sorgfältig betreuten Röntgeninstituten in der Regel nicht entfernt erreicht werden. Ausnahmen ergeben sich gelegentlich bei Fraktureinrichtungen im Röntgenlicht usw. Nach unseren Erfahrungen kann bei Lungendurchleuchtungen im Stehen die Strahlenbelastung auf Werte heruntergedrückt werden, die im erwähnten Testfilmverfahren nicht mehr meßbar sind.

Doz. Dr. med. *Friedrich Ekert*, Chefarzt der röntgenolog. und physikalisch-therapeutischen Abteilung des Städt. Krankenhauses r. d. I., München 8, Ismaninger Str. 22.

**Frage 55:** Ein 14½j. kräftiger Junge (172 cm, 66 kg) erhielt von mir am 22. 5. 1956 1,5 ccm Tetanus-Fermo-Serum vom Pferd anläßlich einer Verletzung der re. Hand durch Mistgabelstich. Eine am 12. Tag danach (4. 6. 1956) auftretende Urtikaria konnte mit Atosildragées kupiert werden, aber es ist heute, über 6 Monate nach Ausbruch der Urtikaria noch nicht möglich, das Atosil ganz abzusetzen. Der Junge nimmt jeden Abend noch 1 Dragée. Ich habe mich selbst davon überzeugt, daß spätestens 36 Std. nach Verabreichung des letzten Atosils Hautjucken und Gesichtsödeme wieder auftreten. Zur Abwechslung hatte ich auch Kolton und Allercur versucht, die aber in diesem Falle wesentlich geringere Wirkung zeigten.

1. Soll die bisherige Therapie zunächst einfach so weitergeführt werden und wie lange?
2. Gibt es evtl. eine erfolgversprechende Umstimmungsbehandlung?
3. Kann die in den letzten Monaten auftretende Allergie evtl. auf einem anderen Antigen beruhen und gar nichts mehr mit dem Pferdeserum zu tun haben? — Kann man den Jungen in seinem jetzigen hyperallergischen Zustand noch Testungen zumuten?

**Antwort:** Im Schrifttum sind zahlreiche Fälle von **„chronischer" Serumkrankheit** — denn um eine solche handelt es sich hier — niedergelegt (z. B. G. L. Waldbott). Bis zu drei Jahren nach dem ersten Auftreten der Serumkrankheit wurden rezidivierende Urtikaria, Quinckesche Ödeme, Gelenkschwellungen mit Schmerzen usw. beobachtet. Ohne hier im einzelnen pathogenetische Überlegungen anstellen zu wollen (man vgl. hierzu H. Schmidt) ist in obigem Fall die Möglichkeit zu erwägen, ob immer noch vorhandenes Pferdeserumeiweißantigen mit den entsprechenden inkompletten, zellständigen Antikörpern in Reaktion tritt und als Folge dieser Antigen-Antikörper-Reaktionen die geschilderten Symptome auftreten. Ferner besteht — zumindest theoretisch — die Möglichkeit, daß der nunmehr pferdeallergische Patient sich, in Unkenntnis der Zusammenhänge, auch fernerhin ständig bei seiner Arbeit in der Landwirtschaft („Mistgabelstich"!) oder beim Schlafen auf Roßhaarmatratzen und Roßhaarkissen dem Antigen „Pferd" aussetzt und daher der allergische Symptomenkomplex ständig rezidiviert. Auch können andere Antigene jetzt das gleiche Symptomenbild hervorrufen, so vor allem Arzneimittel: Antibiotika (Penicillin), Organpräparate, Aspirin usw. (vgl. W. Gronemeyer), evtl. auch Kontaktantigene (beispielsweise Haarwässer) und Pilz- und bakterielle Infektionen (G. L. Waldbott). — Nach Erhebung einer speziellen allergischen Anamnese sollte baldmöglichst der Versuch einer umfassenden Antigenanalyse (intrakutan; gegebenenfalls epikutan und auch inhalativ) unternommen werden; bis zu diesem Zeitpunkt bleibt nur eine „symptomatische" Therapie mit Antihistaminen. An eine umstimmende Behandlung (im weitesten Sinne) sollte u. E. erst dann gedacht werden, wenn die Antigenanalyse und anschließende Antigenkarenz nicht zum Erfolg geführt haben. In Frage kämen Insulin-Subschocks, Fieberkuren, und schließlich auch ein kurzfristiger „Stoß" mit einem Prednison — oder Prednisolonpräparat (vgl. ebenfalls W. Gronemeyer).

Schrifttum: Gronemeyer, W. (S. 374—421 u. S. 763—783) und Schmidt, H. (S. 342—354) in Allergie, 3. Aufl., hrsg. von K. Hansen, G. Thieme, Stuttgart (1957). — Waldbott, G. L. in Fortschritte der Allergielehre, II, S. 236—245, hrsg. von P. Kallós, S. Karger, Basel—New York (1949).

Oberarzt Dr. med. *E. Fuchs*, Allergen-Test-Institut und Asthmaklinik, Bad Lippspringe (Westf.), Arminiuspark.

**Frage 56:** 37j. Patient leidet an doppelseitiger, vorwiegend produktiv zirrhotischer, geschlossener Spitzentuberkulose. Während einer längeren Heilstättenkur in Davos wurde als Nebenbefund eine Fadenwurmerkrankung festgestellt (Strongyloides stercoralis). Dieser Wurmbefall stammt wahrscheinlich von einem Arbeitseinsatz während der Kiegsgefangenschaft in einem nordfranzösischen Bergwerk vor 1950. Behandlung wurde in der Heilstätte eingeleitet. Durch die Verwurmung traten starke Darmreizerscheinungen ein. Die Behandlung wurde teils stationär, teils ambulant fortgesetzt, zuletzt mit „Badil" und mit „Uvilon". Der Wurmbefall ist wahrscheinlich noch nicht beseitigt. Die gastrointestinalen Beschwerden bestehen weiter. Patient ist im allgemeinen EZ weniger durch die Tuberkulose als durch den Wurmbefall heruntergekommen. Welche Möglichkeiten bestehen, um die Sache zum Ausheilen zu bringen?

**Antwort:** Zuverlässige Chemotherapeutika zur Behandlung der **Strongyloides-stercoralis-Infektion** sind nicht bekannt. Die Krankheitserscheinungen werden durch toxische und mechanische Einwirkung der Weibchen und Larven verursacht. Die üblichen Anthelmintika erreichen jedoch die in der Tiefe der Schleimhaut sitzenden Parasiten nicht. Wie bei allen Wurminfektionen ist für die Krankheitserscheinungen die Stärke des Wurmbefalls maßgebend. Spärliche Infektionen verlaufen darum meist symptomlos. Bei starker Verwurmung ist man zufrieden, wenn man durch eine medikamentöse Therapie eine Herabsetzung des Befalls erreicht, Dauerheilungen gelingen selten. Der häufig chronische Verlauf der Strongyloidesinfektion hängt mit der Möglichkeit der Autoinfektion zusammen. Die Larven können am Anus sich in kurzer Zeit in die infektionstüchtige filariforme Art umwandeln und in die Afterhaut eindringen.

Zur Behandlung hat sich immer noch am besten Gentianaviolett bewährt. Dieses wurde in dem oben beschriebenen Fall schon verabreicht. Es wäre zu prüfen, ob wirklich noch eine Strongyloidesinfektion vorliegt und ob die noch bestehenden Beschwerden auch damit in Zusammenhang stehen. Oft begleitet den Wurmbefall eine Dysbakterie, die dann allein für die gastro-intestinalen Erscheinungen verantwortlich ist und nach einer Wurmkur auch nicht verschwindet. Sollte eine Strongyloidesinfektion in stärkerem Ausmaße noch nachgewiesen werden, so könnte eine Verabreichung des Gentianavioletts durch die Duodenalsonde versucht werden (6 Tage lang täglich 50—100 ccm einer 1%igen Lösung als Tropfeinlauf).

Prof. Dr. med. *A. Herrlich*, München 9, Am Neudeck 1.

**Frage 57:** Durch meine Apotheke und später dann durch Rückfragen bei den betreffenden Werken selbst habe ich erfahren, daß sowohl die Firma Merck (Darmstadt) wie die Bayerwerke ihre Methylthiouracilpräparate, das Methicil wie das MTU, nicht mehr

herstellen. Ob andere Firmen ebenfalls die Produktion dieser Thyreostatika eingestellt haben, ist mir nicht bekannt. Da sich meines Wissens diese Medikamente bei der Behandlung der echten Hyperthyreose bewährt haben, ist mir die Einstellung der Fabrikation durch zwei so bedeutende Unternehmen der pharmazeutischen Industrie ein hinreichender Grund zu fragen, ob diese Maßnahme kommerziell bedingt ist, oder ob sich in der Anwendung Nebenwirkungen ergeben haben, die diese Maßnahmen ausgelöst haben. Eine direkte Anfrage bei der Wiener Vertretung der Fa. Merck wurde ausweichend beantwortet. Bei der Wichtigkeit dieses Problems glaube ich doch, daß eine Diskussion bzw. Aufklärung von allgemeinem Interesse ist und ersuche höflich darum.

**Antwort:** Die genannten beiden **Methylthiouracilpräparate** sind von den betreffenden Herstellerfirmen aus dem Handel gezogen worden, weil der Absatz für die Präparate zu gering geworden ist. Inzwischen hatten auch andere pharmazeutische Firmen noch die gleichen oder verwandte Stoffe in den Handel gebracht. Die Behandlung mit diesen Thyreostatika ist nicht ohne die Gefahr von Nebenwirkungen möglich. In der Literatur wurden bei Thiouracilderivaten in 2,5% der Fälle toxische Leukopenien bzw. Agranulozytose im Laufe einer 2—8 Wochen langen Behandlung beschrieben *(van Winkle, J.,* J. Amer. Med. Ass., I, 36 [1946], S. 343). Methyl- und Propylthiouracile sollen weniger toxisch als die einfache Thiouracilverbindung sein. Eine besondere Unterlegenheit der Methylverbindung ist mir nicht bekannt. Die Verwendung der Präparate dürfte wegen der Notwendigkeit einer strengen ärztlichen Kontrolle, insbesondere des Blutbildes, heute auf wirklich begründete Indikationen begrenzt bleiben.

Prof. Dr. med. *L. Lendle,*
Pharmakolog. Institut der Universität Göttingen.

# REFERATE

## Kritische Sammelreferate

### Urologisches Sammelreferat

von F. ARNHOLDT

Wie wir schon in früheren Referaten mitteilten, vollzog sich in den letzten 10 Jahren ein grundsätzlicher Wandel in unseren Anschauungen über die **Urogenitaltuberkulose.** Vor allem haben sich unsere Vorstellungen über die Pathogenese dieser Erkrankung entscheidend verändert: während man früher annahm, daß primär nur eine Niere erkrankt und daß die zweite Niere erst durch Aufsteigen der Infektion von der Blase aus ergriffen wird, weiß man jetzt, daß schon primär immer beide Nieren befallen sind. Dabei können die im Beginn in der Nierenrinde liegenden tuberkulösen Herde ausheilen oder auch einseitig oder beiderseits aufs Nierenmark übergreifen und hier zur Kaverne einschmelzen. Gewandelt haben sich ferner unsere therapeutischen Möglichkeiten. Die neu entwickelten Medikamente gegen die Tuberkelbakterien erlauben einerseits eine konservative Behandlung, andererseits gestatten sie aber auch neue organerhaltende Eingriffe an der kranken Niere. So gelang es allmählich, die Therapie der Nierentuberkulose völlig umzugestalten und damit wesentlich bessere Ergebnisse zu erzielen als früher. Den gegenwärtigen Stand dieser neuen Therapie vermittelt der nun veröffentlichte Bericht über das internationale Symposion für Urogenitaltuberkulose. Übereinstimmend wurde hier festgestellt, daß die **Chemotherapie** sich über lange Zeiträume, und zwar etwa 1—6 Jahre erstrecken muß, und daß die 4 verschiedenen Medikamente (Streptomycin, PAS, INH und Conteben) dabei kombiniert verwendet werden sollten. Bei solcher Verordnungsweise wurde, wie Gloor betonte, eine totale Resistenz der Tuberkelbakterien gegenüber allen 4 Medikamenten niemals beobachtet. Er gibt monatlich immer 2 Mittel zusammen und wechselt alle 4 Wochen die Kombination. Nach 6 Monaten schaltet er eine Pause von 1 Monat ein. Im 2. und 3. Behandlungsjahr werden diese Pausen verlängert. Die Dosis beträgt bei Conteben 0,1 g tgl. bis 2,5 g im Monat, bei INH 0,2—0,3 g tgl. bis 4,8—7,2 g im Monat, bei Streptomycin 2mal 0,5 g in der Woche bis 4,5 g im Monat und PAS 6—8 g tgl. an 4 Wochentagen bis 100 bis 130 g im Monat. So konnte er auch bei doppelseitigen Erkrankungen eine Stabilisierung des spezifischen Prozesses erreichen. Alken wies auf das **soziale Problem** einer so lange dauernden Behandlung hin. Abgesehen von finanziellen Gründen hält er eine über ein Jahr hinausgehende Isolierung im stationären Heilverfahren bei guter Heiltendenz und guter Abwehrlage auch aus psychischen Gründen für ungünstig. Er läßt dann eine 50%ige oder auch volle berufliche Tätigkeit wieder aufnehmen, führt aber gelegentliche kurzfristige stationäre Sicherungsheilverfahren durch. Selbstverständlich erfordern alle Fälle eine dauernde urologische Überwachung, damit ein eventuell notwendiger operativer Eingriff rechtzeitig durchgeführt werden kann. Denn die alleinige konservative Behandlung führt zwar vielfach zur Stabilisierung des tuberkulösen Prozesses, aber nur in den wenigsten Fällen zur Ausheilung. So läßt sich bei einer schwer zerstörten Niere die Nephrektomie nicht umgehen. Andere Fälle, bei denen die kavernöse Zerstörung auf einen Teil der Niere beschränkt ist, oder bei denen eine Kelchhalsstenose vorliegt, sind, wie May in seinem Bericht betonte, für eine **Polresektion der Niere** geeignet. Durch diese Operation können solche Nieren völlig saniert werden. Es sollte daher in geeigneten Fällen nicht zu lange mit diesem Eingriff gewartet werden. Der günstigste Zeitpunkt hierfür ist meist nach 3—6 Monaten konservativer Kur erreicht. Singer teilte das **histologische Ergebnis** von 45 wegen Tuberkulose resezierten Nierenteilen mit. Davon waren 22 Fälle als nicht geheilt, 8 als ausheilende produktive Tuberkulose und 15 als durch Chemotherapie geheilte Fälle zu betrachten. Die erfolgversprechende durchschnittliche Behandlungsdauer bewegte sich nach seiner Ansicht zwischen 9 Monaten und 2½ Jahren. Über 3 Jahre dauernde Behandlung mit Medikamenten verbesserte die Heilungsaussichten nicht. Nach Singers Ansicht sollten die nicht geheilten Kavernen unbedingt operativ entfernt werden. Für die im unsicheren Labilitätszustand befindlichen ausheilenden produktiv tuberkulösen Herde sei die operative Entfernung ebenfalls empfehlenswert. Aber auch für die chemotherapeutisch ausgeheilten Herde sei vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt die operative Beseitigung wegen der Gefahr der Sekundärinfektion und der Spätrezidive anzuraten. Obrant berichtete über die **Chemotherapie der Genitaltuberkulose des Mannes.** Dabei bewährte sich ihm besonders die Kombination mit INH, die in 96% der Fälle eine Stabilisierung des Prozesses erzielte. Als Test dienten Tierversuche mit Urin und Samen. Höeg führte in 26 Fällen von **Prostatatuberkulose,** die auf eine langdauernde antibiotische Behandlung nicht ansprachen, eine transurethrale Resektion der Prostata mit gutem Erfolg durch. Ljunggren lehnte dagegen diese operative Behandlung ab, da dabei die häufig mit ergriffenen Samenblasen nicht mit entfernt werden könnten. Außerdem empfehle sich eine langdauernde Chemotherapie schon deswegen, weil die Genitaltuberkulose mit einer stillen parenchymatösen, im Röntgenbild vielfach nicht nachweisbaren Nierentuberkulose einhergehe.

Zur Frage der **Behandlung des Harnleiters bei der Entfernung einer tuberkulösen Niere** äußerte sich Büscher. Er fand, daß auch ein bei der Operation gesund aussehender Harnleiter später doch tuberkulöse Veränderungen aufweisen kann und empfiehlt daher zur Vermeidung solcher Komplikationen immer die Nephroureterektomie durchzuführen. Donovan untersuchte 81 Fälle von **Nephrektomien bei Tuberkulose** und fand, daß sich bei nur teilreseziertem Harnleiter in 25% der Fälle Komplikationen einstellten. Wenn dagegen der Harnleiter in den unteren Wundwinkel eingenäht wurde, traten nur in 6,4% der Fälle leichte Komplikationen auf. Auch wir führen diese Operationsmethode immer mit gutem Ergebnis durch.

Die **Diagnose und Behandlung der Nierenpapillennekrosen** besprachen Andersen u. Christoffersen. Besonders bei Diabetes mit einer Harninfektion, aber auch bei Nichtdiabetikern mit einer Abflußstörung und einer Pyelonephritis kommen diese Veränderungen vor. Röntgenologisch sind Ringschatten bei noch im

Kelch liegender abgestoßener Papille und Kelchdefekte sowie auch das Auftreten von pyelovenösem Reflux charakteristisch. Therapeutisch kommt nur eine Operation in Betracht. Oft ist nur eine Teilresektion der Niere erforderlich, bei stärkerer einseitiger Zerstörung ist aber die Nephrektomie nicht zu umgehen.

Die **Prognose der mechanischen Hydronephrose** untersuchte Holder im Tierversuch. Er verschloß die Harnleiter beim Hund durch Einlegen von Laminariastiften, die er nach einigen Wochen, wenn sich eine große Hydronephrose ausgebildet hatte, wieder operativ entfernte. Dabei konnte er beobachten, daß sich selbst eine riesige, funktionslose, sackartige Hydronephrose, die innerhalb von 5 Wochen entstanden war, in 23 Wochen vollkommen zurückgebildet hatte. Makroskopisch zeigte diese Niere außer einer geringen parahilären Atrophie normales Aussehen, und auch histologisch bot sich eine normale Struktur. Es wird daraus gefolgert, daß in entsprechenden Fällen z. B. bei Steinverschluß die große Erholungsfähigkeit der Niere bei der Indikationsstellung zur Operation sehr berücksichtigt werden muß. Auch Bibus u. Hohenfellner betonen in ihrer Besprechung der **konservativ-chirurgischen Behandlung der Hydronephrose** die gute Erholungsfähigkeit solcher Nieren, vor allem bei jugendlichen Patienten. Dies gelte auch für Fälle mit einer Harninfektion. Nur bei stärkeren entzündlichen Veränderungen im Bereich des Nierenbeckens und bei beträchtlicher chronischer Pyelonephritis sind solche plastischen Operationen nicht indiziert. Als häufigstes Harnabflußhindernis sahen die Verfasser quer über den Ureterabgang ziehende Stränge oder Gefäße, die sie dann durchtrennten. Nur wenn diese Stränge eine größere Arterie enthalten, führen sie zur Nierenbeckenplastik noch eine Polresektion unter Entfernung des nicht mehr durchbluteten Nierengewebes durch.

Bei der **Operation von Nierensteinen** kann der Eingriff wesentlich gewebsschonender gestaltet werden, wenn die Niere nicht aus ihrem Bett gelöst wird. Lurz verwendet für diese Operation einen dorsal liegenden muskelschonenden Lumbalschnitt, bei dem die Querdurchtrennung der Muskulatur vermieden wird. Dabei ist der Zugang zum Nierenbecken und zum oberen Harnleiter so günstig, daß die Niere nicht aus ihrem natürlichen Aufhängeapparat gelöst werden muß.

Lewis u. Cletsoway berichten über gute **Operationsergebnisse beim Megalureter.** Es handelt sich hier um eine neurogene Störung des unteren Ureterendes, wodurch es zu einer Erweiterung des Harnleiters kommt, ohne daß ein Abflußhindernis vorliegt. Nierenbecken und Kelche sind dabei relativ wenig erweitert, der Harnleiter zeigt selbst im dilatierten Abschnitt noch Peristaltik und weist im ganzen keine Schlängelung auf. Bei nicht zu beeinflussender Harninfektion und bei Beschwerden halten die Verfasser eine Operation für indiziert. Sie durchtrennten die Harnleiter im erweiterten Abschnitt und implantierten das erweiterte Harnleiterende in die Blase, wo es an der gegenüberliegenden Blasenwand fixiert wurde. Die Harnleiteröffnung überragte später warzenartig die Blasenwand und verhinderte so einen Reflux. In 6—9 Wochen hatte sich der Harnleiter zu fast normaler Weite zurückgebildet. Gefährdet ist der Operationserfolg durch Auftreten einer Striktur, eines Refluxes oder einer schweren Harninfektion.

Für die **Operation der blasennahen Harnleitersteine** empfiehlt Sziberth den kurzen und technisch einfachen transperitonealen Weg. Dieser Zugang wurde bisher wegen der schlechten Drainageverhältnisse meist abgelehnt. Wenn jedoch nach Entfernung des Steines noch retroperitoneal zur seitlichen Bauchwand ein Weg gebahnt und hier ein Drainagerohr eingelegt wird, sind die gleichen Drainageverhältnisse vorhanden wie beim direkten retroperitonealen Zugang.

Die **Verwendung einer isolierten Dünndarmschlinge zur Ableitung des Harns** wurde eingehend auf dem Britischen Urologenkongreß in Liverpool (Juni 1956) erörtert, dessen Referate nun veröffentlicht sind (Wells, Annis, Pyrah u. a.). Dabei wurde die Einpflanzung der Harnleiter in eine Ileumschlinge für die sicherste Harnableitung gehalten. Die Nierenfunktion und der Elektrolythaushalt werden hierdurch am wenigsten gestört und auch eine Pyelitis ist hiernach selten. Das Tragen eines Beutels, in dem der Urin aus der Darmschlinge aufgefangen wird, wird von den meisten Patienten zwar für lästig, aber nicht für unerträglich gehalten. Indiziert ist diese Operation vor allem bei der Zystektomie, z. B. wegen Blasenkarzinom, bei Schrumpfblase, irreparablen Blasenfisteln und Inkontinenz, ferner bei neurogenen Blasenstörungen. Auch bei Kindern wurden, wie Nash u. Rickham berichten, in Fällen von schwerer Blasenmißbildung (z. B. Blasenekstrophie), Blasenlähmung infolge Querschnittsläsion und langanhaltender tiefsitzender Harnabflußbehinderung mit doppelseitigen Uretero-Hydronephrosen sowie in gewissen Fällen von Megalureter mit der Ableitung des Harns in eine isolierte Ileumschlinge gute Erfolge erzielt. Auch Baker u. Graf sind der Ansicht, daß die von *Bricker* angegebene Ableitung des Harns in eine Ileumschlinge gegenüber den anderen Methoden wesentliche Vorteile aufweist. Gegenüber der üblichen Einpflanzung der Harnleiter ins Sigmoid und Rektum werden damit vor allem die Elektrolytstörungen, die durch Reflux des infizierten Urins immer wiederkehrende Pyelitis, die Strikturbildung an der Implantationsstelle und die progressive Uretero-Hydronephrose weitgehend vermieden.

Über die **Endometriose der Harnblase** berichtete Crone-Münzebrock. Dieses sehr seltene Krankheitsbild zeichnet sich durch periodische, mit der Menstruation auftretende, bohrende Schmerzen in der Blasengegend aus. Dazu bestehen noch häufiger Harndrang, Brennen bei der Miktion und zuweilen auch noch Hämaturien. Da das Blasenbild der Endometriose vom Zyklus abhängig ist und Farbe und Schwellung der bläulich schimmernden Knoten am besten kurz vor der Menstruation zu erkennen sind, wird die Diagnosestellung dadurch erleichtert, daß man die Veränderungen in der Blase während des Zyklus endoskopisch verfolgt. Therapeutisch kommt die operative Entfernung oder bei älteren Frauen auch die hormonelle oder radiologische Kastration in Betracht.

Als neue **Hormonbehandlung beim Prostatakarzinom** empfehlen Altieri u. Sorrentino die Verwendung von Epiphysenextrakt, der antigonadotrope und antikortikotrope Eigenschaften aufweise. Die Wirkung trete frühzeitiger ein und gehe schneller vor sich als bei der Östrogenbehandlung, wie sie bei 12 bisher behandelten Patienten feststellen konnten. Von Nachteil sei nur, daß die bisher nachgewiesenen Wirkungen des Zirbeldrüsenextraktes inkonstant sind, so daß eine einheitliche Dosierung bisher nicht möglich ist. Histologische Untersuchungen an menschlichen Hoden zeigten, daß der Extrakt eine rasche, irreversible, sklerotische Degeneration der Hoden bewirkt, die sowohl die Tubuli wie das interstitielle Gewebe betrifft und stärker ist als die mit Östrogen erzeugten Veränderungen.

May setzte sich für die **Frühoperation der Prostatahypertrophie** ein. Er weist dabei auf zwei Erscheinungsformen dieser Erkrankung hin, wie sie besonders bei Männern zwischen 50 und 65 Jahren zu finden sind. Die bisher üblichen konservativen Maßnahmen könnten zwar eine vorübergehende Erleichterung für den Kranken bringen, eine entscheidende Besserung sei damit aber nicht zu erreichen. Der Patient sei durch die Erschwerung der Miktion dauernd belästigt. Zudem schreite das Leiden in der Mehrzahl der Fälle fort und führe allmählich zu immer weitergreifenden Schädigungen. Die frühzeitige Operation bei diesen relativ jungen Prostatikern sei, wie die Statistik gezeigt habe, noch mit einem geringen Risiko behaftet und bewahre den Patienten vor weiterer Last und der Gefahr dieser Erkrankung.

Die **Pathologie des Kryptorchismus** untersuchten Schwartz u. Reed. Sie fanden, daß schon nach einem Alter von 5 oder 6 Jahren der nicht deszendierte Hoden in der histologischen Entwicklung hinter dem normalen Hoden zurückbleibt. Nach der Pubertät besteht dann eine ausgeprägte Degeneration und Atrophie der Keimzellen, während das interstitielle Gewebe an Masse zunimmt. Als Ursache für diese Entwicklungsstörung wird die im Körper höhere Temperatur und auch die oft verminderte Blutzufuhr angesehen. Wie schon von anderen Autoren festgestellt, fanden auch sie, daß ein nicht deszendierter Hoden besonders häufig zur malignen Entartung neigt. Sie sind daher der Ansicht, daß die Verlagerung des Hodens ins Skrotum möglichst schon vor dem Schulalter, sicher aber vor Eintritt der Pubertät durchgeführt werden sollte. Ein nach der Pubertät noch nicht deszendierter Hoden sollte zur Verhütung einer malignen Degeneration entfernt werden, vorausgesetzt, daß der andere Hoden normal ist. Auch andere Autoren sind für eine frühzeitige operative **Hodenverlagerung ins Skrotum.** Gross u. Jewett halten das 10.—11., Boll das 9.—10. Lebensjahr für die Operation am zweckmäßigsten. Boll begründet dies damit, daß mit dem 10. Lebensjahr das Größenwachstum des Hodens beginnt. Zu diesem Zeitpunkt sollte der Hoden schon im Skrotum in seinem physiologischen Milieu liegen, damit die sonst später immer auftretende Schädigung der spermatogenetischen Zellen vermieden wird. Zur Operation empfiehlt Boll die Hinterwand des Leistenkanals in ganzer Ausdehnung zu untertunneln und durch diesen Tunnel den mobilisierten Hoden mit dem Samenstrang durchzuziehen. Dadurch könnte eine Wegverkürzung von 1—2 cm gewonnen werden, so daß die Freilegung des Samenstranges nicht soweit wie bei den anderen Methoden durchgeführt werden muß. Es gelänge mit dieser Methode immer, den Hoden spannungslos ins Skrotum zu verlagern.

Schrifttum: Gloor, H. U.: Urol. internat., 3 (1956), S. 66. — Alken, C. E.: Urol. internat., 3 (1956), S. 122. — May, F.: Urol. internat., 3 (1956), S. 126. — Singer, L.: Urol. internat., 3 (1956), S. 144. — Obrant, K. O.: Urol. internat., 3

(1956), S. 162. — Höeg, K.: Urol. internat., 3 (1956), S. 170. — Büscher, H. K.: Urol. internat., 2 (1956), S. 303. — Andersen, K. u. Christoffersen, J. C.: Urol. internat., 2 (1956), S. 137. — Donovan, J. T.: J. Urol. Baltimore, 76 (1956), S. 365. — Holder, E.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1192. — Bibus, B. u. Hohenfellner, R.: Urol. internat., 3 (1956), S. 190. — Lurz, H.: Chirurg, 27 (1956), S. 125 u. 502. — Lewis, E. L. u. Cletsoway, R. W.: J. Urol. Baltimore, 75 (1956), S. 643. — Sziberth, K.: Chirurg, 27 (1956), S. 552. — Wells, Ch. A.: J. Urol. (Brit.), 28 (1956), S. 335. — Annis, D.: J. Urol. (Brit.), 28 (1956), S. 351. — Pyrah, L. N.: J. Urol. (Brit,), 28 (1956), S. 363. — Nash, D. F. E.: J. Urol. (Brit.), 28 (1956), S. 387. — Rickham, P. P.: J. Urol. (Brit.), 28 (1956), S. 394. — Baker, W. J. u. Graf, E. C.: J. Urol. Baltimore, 76 (1956), S. 557. — Crone-Münzebrock, H.: Zschr. Urol., 49 (1956), S. 550. — Altieri, A. u. Sorrentino, F.: Urol. internat., 2 (1956), S. 312. — May, F.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1449. — Schwartz, J. W. u. Reed, J. F.: J. Urol. Baltimore, 76 (1956), S. 429. — Gross, R. E. u. Jewett, T. C.: J. Amer. Med. Ass., 160 (1956), S. 634. — Boll, G.: Zschr. Urol., 49 (1956), S. 582.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. F. Arnholdt, München 15, Urolog. Krankenhaus, Thalkirchner Straße 48.

# Blut und Blutkrankheiten

von W. PRIBILLA

Nach der stürmischen Entwicklung, welche die **zytostatische Therapie** in den letzten Jahren durchmachte, ist jetzt eine gewisse Ruhe eingetreten, während der die Indikationsgebiete der einzelnen Präparate recht gut und auch ziemlich übereinstimmend abgegrenzt wurden. Nach einer Übersicht von Siegenthaler, die hier nur sehr summarisch zusammengefaßt werden kann, ist Myleran das Mittel der Wahl bei der chronisch-myeloischen Leukämie, TEM bei der chronisch-lymphatischen Leukämie, während zur Therapie der akuten Leukämien Purinethol, Nebennierenrindenhormone bzw. ACTH und Folsäureantagonisten immer noch an erster Stelle stehen. Für generalisierte Lymphogranulomatosen und Lymphosarkome eignet sich Lost am besten und für die Polyzythämie der radioaktive Phosphor. Diese Auffassung entspricht im allgemeinen auch unserer eigenen Erfahrung. Am schwierigsten sind nach wie vor die **akuten Leukämien bei Erwachsenen** zu beeinflussen, bei denen Remissionen viel seltener eintreten als bei Kindern. Ellison widmete diesem Problem auf Grund der Erfahrungen des Sloan Kettering Institutes eine Arbeit. Danach ist es zweckmäßig, bei Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, die Behandlung mit Purinethol (2,5 mg/kg/Tag) zu beginnen. 15% Vollremissionen wurden beobachtet, wenn die Behandlung konsequent und lange genug fortgesetzt wurde. Während der Remission sollte eine Erhaltungsdosis weiter verabreicht werden. Tritt ein Rückfall auf, dann empfiehlt es sich — ein gutes Allgemeinbefinden vorausgesetzt —, auf Folsäureantagonisten überzugehen, wobei Amethopterin in Amerika allgemein dem bei uns gebräuchlichen Aminopterin vorgezogen wird, weil es eine geringere Toxizität hat. Bei rascher Verschlechterung des Befindens oder bei Patienten, die von vornherein schwer krank sind, sind die schneller wirkenden Nebennierenhormone angezeigt. Allerdings sind die auch damit manchmal zu erzielenden Remissionen im allgemeinen kürzer als die mit Purinethol und Folsäureantagonisten erreichbaren. Antibiotika sollten nur bei fieberhaftem Verlauf und Transfusionen nur bei stärkerer Anämie (unter 9 g%) gegeben werden. Bei Patienten, die eine Vollremission bekommen, wird eine echte und manchmal nicht unerhebliche Lebensverlängerung erreicht, wobei die Patienten unter Umständen für Monate frei von Krankheitsgefühl und Symptomen sind, also nicht nur ein verlängertes Siechtum herbeigeführt wird. Zur Kontrolle der zytostatischen Behandlung werden häufige Untersuchungen des Sternalmarkes (anfangs wöchentlich, später alle 4 Wochen!) empfohlen, da sich toxische Wirkungen der Medikamente auf das Mark bzw. auch beginnende Verschlechterung so sicherer erfassen lassen, als es bei alleiniger Beurteilung der Blutausstriche möglich ist. Wie wirkungsvoll die zytostatische Therapie akuter Leukosen sein kann, demonstriert auch ein bemerkenswerter Fall von Hays und Mitarb. Eine 32j. Pat. mit **akuter lymphoblastischer Leukämie** wurde 5 Jahre (!) beobachtet und erlebte unter Behandlung mit Folsäureantagonisten 3 Remissionen, die 11—16 Monate dauerten. Sehr interessant sind auch die therapeutischen Versuche von Gross und Ludwig mit hohen Prednison- bzw. Prednisolon-Gaben (100—200 mg täglich). Bei 2 Erwachsenen mit akuter Leukämie erzielten sie so langdauernde Vollremissionen. Wie Gross und Ludwig berichten, wurden von *Ranney* und Mitarb. bzw *Hill* und Mitarb. sogar Tagesdosen von 1000 bis 5000 mg gegeben. Allerdings treten dabei doch zum Teil sehr unangenehme Nebenerscheinungen auf, ohne daß der therapeutische Effekt wesentlich besser ist als bei der von Gross und Ludwig gewählten Dosierung.

Im übrigen wird die **Forschung auf dem Gebiet der Zytostatika** an vielen Stellen sehr intensiv weiterbetrieben. Wie groß dieses Arbeitsfeld geworden ist, geht u. a. aus den Übersichten von Burchenal oder auch Hall und Mitarb. hervor. So gibt es nicht nur mehrere Antagonisten der Folsäure und verschiedene Hemmstoffe, die den Einbau der Purine und Pyrimidine in die Nukleinsäure stören, sondern auch zahlreiche Verbindungen, die an anderen Stellen des Zellstoffwechsels (Aminosäuren, Riboflavin u. a.) eingreifen oder wie Lost und seine vielen Derivate zytotoxisch wirken. Die Kenntnisse über die Wirkungsweise dieser Stoffe, deren Zahl sich dauernd vergrößert, sind sehr unterschiedlich. Während viele an Tumortieren oder Zellkulturen schon getestet wurden, bleibt die viel schwierigere Prüfung der klinischen Wirksamkeit bei Menschen dahinter zurück. Diese Testung wird natürlich besonders schwierig, wenn man versucht — ein naheliegender Gedanke —, Mittel mit verschiedenen Angriffspunkten zu kombinieren. Über ein neues, auf seine zytostatische Wirksamkeit von *Haddow* geprüftes Lostderivat (CB 1348), das jetzt den Namen **Chlorambucil** trägt, berichtete erstmals Galton und Mitarb. Weitere Berichte stammen von Bouroncle und Mitarb., Ultmann und Mitarb. u. a. Es ist besonders wirksam bei lymphatischen Leukämien, manchmal bei Lymphogranulomatose, Retikulumzellsarkom und Lymphosarkom, wovon wir uns selbst überzeugen konnten. Eine Tablette enthält 2 mg. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt etwa 0,1—0,2 mg/kg. Chlorambucil hat relativ wenig Nebenwirkungen und ist offenbar weniger toxisch für das Knochenmark als andere Zytostatika. Über den endgültigen Wert des Präparates kann wohl erst nach weiterer Erprobung geurteilt werden. Theoretisch interessant für die Leukämietherapie sind die sehr bemerkenswerten Versuche von Barnes und Mitarb., denen es gelang, Leukämiemäuse nach einer sonst letalen Röntgenganzbestrahlung durch **intravenöse Injektion von Knochenmark** z. T. am Leben zu halten, wobei sich dann die Leukämie nicht mehr nachweisen ließ. Vorher hatte der gleiche Arbeitskreis (Ford, Hamerton, Barnes und Loutit) schon zeigen können, daß Mäuse sich von einer sonst tödlichen Ganzkörperbestrahlung erholen, wenn sie intravenös mit homologen myeloischen Zellen behandelt werden. Diese Zellen bewirken eine Rekolonisation des durch die Strahleneinwirkung zerstörten hämatopoetischen und lymphopoetischen Gewebes.

Infolge des Interesses, das der zytostatischen Behandlung maligner Hämoblastosen z. Z. an vielen Stellen entgegengebracht wird, ist jetzt die **Ganzkörperbestrahlung** nach *Teschendorf* und *Sgalitzer* in den Hintergrund getreten. Finze berichtete über seine Erfahrung bei 22 lymphatischen Leukämien und 13 Polyzythämien, die mit dieser Therapie in gutem Zustand gehalten werden konnten. Über die **Therapie der Lymphogranulomatose mit Röntgenstrahlen, Sanamycin und Cortison** gaben Vogelsang und Többen auf Grund ihrer Erfahrungen an 128 Patienten einen Bericht. Eine günstige Beeinflussung der Drüsenschwellungen, des Fiebers und der Blutsenkungsgeschwindigkeit war danach am besten mit der Strahlentherapie zu erreichen.

Über die **Serumeiweißbefunde von Leukämiepatienten** berichtete Mielke. Der Gesamteiweißwert war im allgemeinen normal. Dagegen waren die Elektrophoresebefunde von 100 Patienten meist pathologisch, wobei am häufigsten eine erhöhte $\gamma$-Globulin-Fraktion festgestellt werden konnte. Stärkere Dysproteinämien fanden sich nur bei akuten Leukosen. Sichere Beziehungen zwischen den Eiweißbefunden und den klinisch-hämatologischen Besonderheiten des einzelnen Falles bestanden offenbar nicht. Die **Nierenbeteiligung bei chronisch-myeloischen Leukämien** untersuchte Radonič bei 92 Patienten. In 46,7% bestand eine Albuminurie und in 16,2% eine Hämaturie. Der Harnstoffklärwert zeigte in 17,5% einen pathologischen Ausfall. 47,4% hatten einen pathologischen Volhardschen Wasserversuch und 49,9% eine mäßige Azotämie. Autoptisch (29 Fälle) ließen sich in 51,7% doppelseitige interstitielle myeloische Infiltrationen im Nierengewebe nachweisen. Auch bei **akuten Leukosen** fanden Oehme und Neumann bei 24 von 41 pathologisch-anatomisch untersuchten Kindern eine **Beteiligung der Nieren.** Sie wiesen im übrigen auf die relativ oft bei kindlichen Leukosen vorhandene Mitbeteiligung des Skelettsystems in Form von destruierenden oder auch sklerosierenden Veränderungen hin, die manchmal wegen der Schmerzhaftigkeit zur Fehldiagnose einer Polyarthritis führen kann. Auch das Zentralnervensystem und die Lunge sind bei den kindlichen akuten Leukosen oft mit befallen.

Eine **angeborene Leukämie** — ein sehr seltenes Ereignis — beobachtete Strenger. Das Kind, das im Alter von 3 Wochen starb, hatte unmittelbar nach der Geburt schon 197 000 überwiegend unreife weiße Blutzellen, deren Zahl bis auf 710 000 anstieg. Außer den typischen Mark- und Blutbefunden ergab auch die histologische Untersuchung von Hautinfiltraten, die schon z. Z. der Geburt vorhanden waren, und des autoptischen Materials eindeutig das Vorliegen einer Paramyeloblastenleukämie. Eine kurze Übersicht über die bisher in der Literatur mitgeteilten 42 Fälle von **eosinophiler**

**Leukämie** gab P i s o unter Beschreibung eines eigenen Falles (55j. Mann mit 60 bis 70% Eosinophilen bei Leukozytenzahlen bis 90 000). L e n n e r t und Mitarb. beschrieben eine **Mastzellenleukämie** (bis 284 000 Leukozyten, davon bis max. 41,5% Basophile). Die nosologische Einordnung dieses bemerkenswerten Falles in die Gruppe der Leukämien oder der Myeloretikulosen wird ausführlich erörtert. Mit der Problematik der **Megakariozytenleukämie** befaßt sich eine Arbeit von S t e c h e r und S c h u l z. R i e g e l sah eine **Plasmazellenleukämie.**

Mit einigen klinischen Besonderheiten des **Retothelsarkoms** beschäftigte sich M i e l k e. Es wurden u. a. Fälle mit bevorzugtem Befall der Lunge, des Magens, der Mamma und der Haut mitgeteilt. Der gleiche Autor berichtet auch über die hämatologischen Veränderungen beim Retothel- und Lymphosarkom: Veränderungen des roten Blutbildes und der Thrombozyten fehlten oder waren nur gering, während die Leukozytenwerte erheblich schwankten. Das Differentialblutbild zeigte bei Retothelsarkom häufig eine Lymphopenie, eine Monozytose, eine Linksverschiebung der Granulozyten und eine Eosinopenie, beim Lymphosarkom eine Lymphopenie und Linksverschiebung. Das Knochenmark ließ bei beiden Krankheiten nur eine gewisse Unreife des myeloischen Anteiles erkennen. Sehr interessant sind 2 ausgedehnte Retothelsarkome, bei denen eine Kombination mit einer akuten Leukämie vorlag, wobei dann massenhaft Paramyeloblasten in Mark und Blut auftraten. Eine eigenartige **lymphoretikuläre Systemerkrankung,** die mit Splenomegalie, generalisierter Lymphdrüsenschwellung, Anämie, Leukopenie, Thrombopenie und starker $\gamma$-Globulin-Vermehrung einherging, sahen H a a s und K n o r r e. Histologisch zeigte das Knochenmark eine undifferenzierte Retikulose mit kleinen lymphoiden Retikulumzellen und die peripheren Lymphknoten zystische Veränderungen im Sinne eines Lymphangioma cavernosum. Eine kurze Mitteilung von M a t h i e s o n befaßt sich mit einem 18j. Patienten, der etwa 1 Jahr lang „Asthmaanfälle" hatte und schließlich erstickte. Autoptisch fand sich ein primäres, unterhalb der Stimmbänder gelegenes **extramedulläres Plasmozytom.**

R o s e n b a u m beschrieb aus unserer Klinik einen Patienten mit **maligner Erythroblastose,** bei dem eine hochgradige Entdifferenzierung der erythropoetischen Reihe festzustellen war, der aber nur eine geringe Ausschwemmung dieser Zellen in die Peripherie aufwies und bei dem eine extramedulläre Blutbildung praktisch fehlte. Ein ähnlicher Fall mit pathologischer, bizarrer Erythropoese und nur geringer Beteiligung von Leber-, Milz- und Lymphdrüsen wurde von B ö t t i g e r und H e l l s t r ö m bearbeitet.

Die eigenartige, schon lange bekannte Tatsache, daß eine **Lymphogranulomatose,** deren nosologische Einordnung auch heute noch durchaus umstritten ist, und eine **Tuberkulose** beim gleichen Patienten häufiger zusammentreffen, als es nach der Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, hat schon oft daran denken lassen, daß hier auch ätiologische Zusammenhänge vorliegen könnten. Die Tuberkulose tritt meist vor der Lymphogranulomatose auf. Beide Krankheiten können sich auf engstem Raume in einem Organ manifestieren, ohne sich zu vermengen, d. h. ohne ihren histo-pathologischen Charakter zu verlieren. T r u m m e r t und E n g e l s, die sich auf Grund eigener Beobachtung ausführlich mit diesem Problem befassen, halten es für möglich, daß durch eine Tuberkulose — sei es durch direkte Schädigung des Lymphsystems oder aber durch Umstimmung und Veränderung der Allergielage — eine Prädisposition für die Lymphogranulomatose entstehen kann. Auf die hämatologischen Veränderungen, die bei **generalisierter verkäsender Lymphknotentuberkulose** auftreten können, wiesen H o r s t e r und W u n d e r hin. Es können sich dabei hyper- und aplastische Vorgänge einzelner oder aller Blutzellsysteme abspielen, wobei diese Veränderungen nicht selten die klinische Symptomatologie beherrschen. Die Autoren beobachteten 4 Fälle, die hämatologisch das Bild einer Panmyelophthise boten und von denen 3 starben. Ohne histologische Untersuchung eines Lymphknotens ist die Diagnose kaum zu stellen. Tuberkulostatika können eine Besserung bewirken.

Über die **infektiöse Mononukleose** gab W o l f unter Berücksichtigung des sehr umfangreichen Schrifttums eine ausgezeichnete Übersicht. Trotz der zahlreichen Übertragungsversuche und der ziemlich einheitlichen Auffassung, daß es sich dabei um eine Viruskrankheit handelt, darf nicht übersehen werden, daß der Erreger bisher nicht isoliert oder gezüchtet werden konnte. Der Autor geht besonders auf die vielgestaltigen neurologischen Komplikationen ein, die zwar nur bei etwa 3% der Fälle zu erwarten, für den Verlauf der Krankheit aber besonders wichtig sind. Es kommen vor: enzephalitische oder meningoenzephalitische Komplikationen mit länger dauernder Bewußtlosigkeit oder hirnorganischen Anfällen, meningitische, mononeuritische und polyneuritische Syndrome. Ein sicher wirkendes Therapeutikum gibt es für die infektiöse Mononukleose z. Z. nicht. H o a g l a n d wendet sich nach der elektrokardiographischen und klinischen Untersuchung von 100 Patienten mit infektiöser Mononukleose gegen die Auffassung, daß diese Krankheit oft mit einer Herzbeteiligung einhergehen soll. Nur 5mal fanden sich Verlaufsabweichungen des EKG, die gewöhnlich vor der 4. Krankheitswoche schon wieder verschwanden (2mal Verlängerung des PR-Intervalls, 1mal verlängerte QT-Zeit, 1mal T-Abflachung in Ableitung II, 1mal allerdings ein totaler av-Block, der auch 1 Jahr später noch bestand).

S a n d k ü h l e r und G r o s s gaben ein mit einer Gittereinteilung versehenes **Spezialokular zur Auszählung von Knochenmarkpräparaten** an. K l i m a und Mitarb. berichteten über eine einfache **Zentrifugiermethode zur Herstellung von Leukozytenkonzentraten.** Die Betrachtung von Ausstrichen solcher Konzentrate erleichtert das Auffinden pathologischer Zellen, besonders bei vorhandener Leukopenie. Eine Differentialzählung ist allerdings nicht möglich, da die einzelnen Zellformen infolge ihres verschiedenen spezifischen Gewichtes im Konzentrat eine andere Verteilung haben als im Blutausstrich. S t o r t i und Mitarb. setzten ihre Untersuchungen über die **Fragilität und Resistenz der Leukozyten** weiter fort. Auch S c h r ö d e r befaßte sich mit den **Formänderungen von Leukozyten in hypotonen Lösungen.** Über die **Fehlerbreite des Differentialblutbildes** stellte L e h m a n n - G r u b e sehr sorgfältige Untersuchungen an. Bei der üblichen Auszählung von nur 100 Zellen zeigen die für die einzelnen Zellarten ermittelten Werte erhebliche Streuungen. Die Erreichung exakter Ergebnisse ist erst bei Zählung von 500 Zellen möglich, doch sollten immer mindestens 200 Zellen ausgezählt werden. Die bekannte **Pelgersche Kernanomalie** der Granulozyten tritt bei Menschen im allgemeinen heterozygot auf. Bisher war nur 1 homozygoter Träger der Anlage bekannt. Ein zweiter wurde jetzt von B e r n a r d, U n d r i t z und Mitarb. beschrieben. Es handelte sich um einen Berber, bei dem eine Familienuntersuchung nicht möglich war. Während bei heterozygoten Trägern die reifen Granulozyten einen hantelförmigen Kern haben, ist der Kern dieser Zellen bei homozygoten Trägern rund.

Eine Übersichtsarbeit von S c h u l t e n befaßt sich mit der **Einteilung. Differentialdiagnose und Therapie der verschiedenen Anämien.** Es wird dabei besonders hervorgehoben, daß „Anämie" keine Diagnose ist, sondern ein Symptom, das eine weitere für die Therapie oft entscheidend wichtige Einordnung verlangt. In sehr sorgfältigen Untersuchungen mit chemischen, morphologischen und radioaktiven Methoden erfaßten F i n c h und Mitarb. die **Blutbildung bei der perniziösen Anämie quantitativ.** Obschon die erythropoetische Aktivität des Markes auf das Dreifache der Norm gesteigert war, blieb die Ausschüttung von Blutzellen in die Peripherie normal. Da also nur ein Teil der vermehrt produzierten roten Zellen in die Peripherie gelangt, anderseits aber die zirkulierenden Blutkörperchen vermehrt (3mal stärker als normal) zerstört werden, muß eine Anämie resultieren. Unter der Vitamin-$B_{12}$-Behandlung kommt es zu einer völligen Ausreifung und Ausschwemmung der vermehrt produzierten roten Zellen, aus der „unwirksamen" Überproduktion wird so eine „wirksame", ohne daß die erythropoetische Aktivität des Knochenmarkes weiter gesteigert wird. Beim Vergleich der **Blutgruppenverteilung** bei 115 Patienten mit **perniziöser Anämie** und bei 20 070 normalen Blutspendern fanden C r e g e r und S o r t o r eine besondere Häufung der Gruppe A bei den Perniziosakranken (51,3% gegenüber normal 38,1%). Da Träger der Blutgruppe A nach A i r d und B e n t a l l (1953) ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhtes Vorkommen von Magenkarzinom aufweisen, werfen die Autoren die interessante Frage auf, ob nicht perniziöse Anämie und Magenkarzinom — unabhängig voneinander — bei Individuen mit Blutgruppe A häufiger auftreten, also nicht — wie allgemein angenommen wird — die perniziöse Anämie die Entwicklung eines Magenkarzinoms begünstigt. P o l l y k o v e und Mitarb. beobachteten bei einem psychopathischen Patienten, der jahrelang vegetarisch gelebt hatte, eine **perniziöse Anämie,** die offenbar durch einen **Mangel von Vitamin $B_{12}$ in der Nahrung** bedingt war. Die Resorption von radioaktivem Vitamin $B_{12}$ aus dem Darmkanal war völlig normal. Der Magensaft enthielt Intrinsic-Faktor. Das Blutbild normalisierte sich nach Vitamin-$B_{12}$-Therapie. Statistische Untersuchungen über das sehr seltene **Vorkommen der perniziösen Anämie in Japan** legten O t s u k a und Mitarb. vor. Aus 50 Jahren konnten nur 309 Fälle zusammengestellt werden. Den **Einfluß von Erythrozytentransfusionen** auf Patienten mit perniziöser Anämie verfolgten M a s o n und Mitarb. Sie fanden nach Normalisierung des Hämatokrits durch die Transfusionen nur eine Hemmung der eigenen Erythropoese des Pat., ohne daß die megaloblastische Fehlentwicklung verändert wurde. Erst Vitamin $B_{12}$ nor-

malisierte die Erythropoese. Über **bioptische Untersuchungen der Magenschleimhaut** bei megaloblastischen Anämien berichteten Markson und Davidson. Sie fanden bei 16 Patienten mit perniziöser Anämie 14mal eine Schleimhautatrophie und 2mal eine atrophische Gastritis. 4 Patientinnen mit megaloblastischer Schwangerschaftsanämie hatten eine normale Schleimhaut. Die bei der perniziösen Anämie gewonnenen Präparate hatten keine spezifischen histologischen Merkmale, so daß der diagnostische Wert der Magenbiopsie bei dieser Krankheit nicht groß ist. Siurala sah im Gegensatz zur perniziösen Anämie bei einem Teil seiner Fälle von megaloblastischer **Botriozephalusanämie** gastroskopisch und bioptisch eine Besserung der Schleimhautbefunde nach Beseitigung des Wurmes. Eine Patientin von Baikie und Pirrie mit **idiopathischer erworbener hämolytischer Anämie** bekam während einer hämolytischen Krise eine megaloblastische Erythropoese. Nach Injektion von Vitamin $B_{12}$ kam es zu einer Retikulozytenkrise mit Besserung der Blutwerte und morphologischer Normalisierung der Erythropoese.

Von den konstitutionellen hämolytischen Anämien ist in letzter Zeit die **Thalassämie** besonders oft bearbeitet worden. Wie die Übersicht von Römer und Dörken über die Verbreitung der Thalassämie in der Welt zeigt, ist die Auffassung, daß diese Krankheit vorwiegend bei Personen vorkommt, die aus dem Mittelmeergebiet stammen, nicht richtig. Das zeigen auch die Arbeiten von Lazar, der den Stammbaum einer Thalassämiefamilie philippinischen Ursprungs mitteilte, und von Middlebrook, der in USA eine deutschstämmige Thalassämiefamilie entdeckte. Daß die ebenfalls erbliche **Elliptozytose** nicht immer nur eine harmlose Formanomalie der Erythrozyten darstellt, läßt der Fall von McBryde und Mitarb. erkennen, bei dem ein nicht kompensierter hämolytischer Prozeß vorlag. Die Lebensdauer der Erythrozyten wurde mit radioaktivem Chrom getestet und war erheblich verkürzt.

Neben den nicht ganz seltenen erworbenen symptomatischen hämolytischen Anämien im Verlauf von Erkrankungen des lymphatischen Systems können solche Anämien auch gelegentlich bei chronisch-myeloischen Leukämien auftreten, wie ein Patient von Krug zeigt. Eine erworbene, megalozytäre, hyperchrome hämolytische **Anämie vom Typ Dyke-Young,** die mit Leuko- und Thrombopenie einherging, wurde von Neudeck beschrieben. Auf die eigenartige, auch an anderen Stellen gemachte Beobachtung, daß bei **immunologisch bedingten hämolytischen Anämien** trotz eines stark erythropoetischen Markes manchmal die zu erwartende Steigerung der Retikulozytenzahl fehlt, gingen Crosby und Rappaport ein. Sie fanden diese Erscheinung bei 25 von 57 Fällen. Die Gründe dafür sind noch unklar. Es wird u. a. diskutiert, daß autoimmunologische Vorgänge die Erythropoese im Mark hemmen oder aber speziell gegen die Retikulozyten gerichtet sind und diese zerstören. Im übrigen hat diese fehlende Retikulozytenerhöhung eine prognostisch schlechte Bedeutung. Die Mortalität bei diesen Patienten war deutlich höher als bei den Fällen, die eine, etwa der Schwere der Anämie entsprechende Steigerung der Retikulozytenzahl aufwiesen. Zur **Therapie der immunologischen hämolytischen Anämien** kommen in erster Linie die Nebennierenrindenhormone in Frage. Dameshek und Komninos erzielten damit bei 43 Fällen 28mal eine volle und 12mal eine partielle Remission. Nur 3mal reagierten die Patienten nicht auf die Hormonbehandlung. Der Erfolg dieser Therapie ist auch nach unseren eigenen Erfahrungen bei manchen schwerkranken Patienten oft außerordentlich eindrucksvoll. Schwer zu entscheiden ist die Frage, wie lange die Therapie fortgesetzt werden soll. Ein Teil der Fälle behält ein gutes rotes Blutbild auch nach Absetzen der Hormone. Meist kommt es dann aber doch zu einem Rückfall. So ist es bei günstig reagierenden Patienten zweckmäßig, eine Erhaltungsdosis zu geben, wobei die notwendige Menge individuell zu testen ist. Als Anfangsdosis wurden 40 bis 80 mg Prednison täglich und als Erhaltungsdosis etwa 5 bis 15 mg angegeben. Ein Teil der Fälle wurde später splenektomiert. Die sichere Voraussage, ob bei diesen immunologischen hämolytischen Anämien eine Splenektomie dem Patienten nutzen wird, ist kaum zu machen, da die **Beteiligung der Milz am Erythrozytenabbau** nur schwer zu beurteilen ist. So versuchten Jandl und Mitarb. bei ihrem Patienten nach der Injektion von markierten Erythrozyten durch Messung der Radioaktivität an der Körperoberfläche über die Milz einen Anhalt dafür zu gewinnen, ob dieses Organ an der Zerstörung der Erythrozyten beteiligt ist. Nach der bisherigen Erfahrung scheint eine starke Zunahme der Aktivität über der Milz dafür zu sprechen, daß eine Splenektomie indiziert ist. Begemann empfiehlt bei den erworbenen hämolytischen Anämien die **Splenektomie** dann, wenn die Patienten auf die Hormontherapie nicht oder nur ungenügend reagieren, auch dann, wenn die Milz nicht oder nur unwesentlich vergrößert ist.

Kleinsorge setzt sich erneut für die **Behandlung konstitutioneller und erworbener hämolytischer Anämien** mit Vitamin $B_{12}$ ein (mehrere Tage lang 100—500 $\gamma$ parenteral oder 2mal wöchentlich), da bei diesen Krankheiten ein verminderter Vitamin-$B_{12}$-Serumspiegel nachgewiesen werden kann. Es soll nach Verabreichung von Vitamin $B_{12}$ zu einer schnell einsetzenden Steigerung der mechanischen und osmotischen Erythrozytenresistenz kommen, die vermutlich durch eine direkte Beeinflussung der Erythrozytenmembran durch das Vitamin $B_{12}$ bedingt ist.

Nach den Untersuchungen von Markson und Rennie scheint beim Zustandekommen der **Anämie bei chronisch Nierenkranken** ein humoraler Faktor beteiligt zu sein. Sie fanden nämlich, daß die Reifung von normalen Normoblasten in Knochenmarkskulturen durch den Zusatz von Serum nierenkranker Patienten gehemmt wurde. Mit der **arteriellen Sauerstoffsättigung bei chronischen Anämien** befaßt sich eine Arbeit von Zeilhofer und Mitarb.

Auf die Häufigkeit von **larvierten Eisenmangelzuständen** (Sideropenie), die durch ihren erhöhten „Eisensog" aufgedeckt werden können, wiesen Hook und Stöcker hin. Cope und Mitarb., die die perorale **Eisentherapie** mit der intravenösen und intramuskulären verglichen, demonstrierten die ausgezeichnete Wirksamkeit einer konsequent durchgeführten peroralen Behandlung, die den anderen Therapieformen durchaus nicht nachsteht. Bei anämischen Frauen nach der Entbindung betrug der mittlere tägliche Hämoglobinanstieg mit peroralem Eisen 1,4%, mit intravenösem Eisen 1,5% und mit intramuskulärem Eisen 1,3%. Bei der Therapie während der Schwangerschaft betrugen die Zahlen 0,9, 0,8 und 1,2%. Bei hypochromen Anämien ohne Beziehungen zur Gravidität schnitt allerdings das intravenöse Eisen am besten ab: oral 0,9%, i.v. 1,4%, i.m. 1,1%. Ein dem in dieser Arbeit erwähnten intramuskulären Eisen-Dextran-Präparat entsprechendes Mittel steht jetzt auch in Deutschland zur Verfügung „Myofer" (Hoechst). Auf die englischen Erfahrungen mit der intramuskulären Eisentherapie wurde an dieser Stelle früher schon hingewiesen. Inzwischen berichtete Scott über befriedigende Resultate mit der intramuskulären Therapie („Imferron") bei 200 Graviditätsanämien und bei 100 Frauen nach der Entbindung. Die Ausnützung dieses Eisens für die Hämoglobinbildung ist im allgemeinen ebenso gut wie die des intravenös verabreichten Ferrisaccharates, d. h. für einen Anstieg von 0,3 g% Hämoglobin werden etwa 100 mg Eisen benötigt. Der Hämoglobinanstieg erfolgt aber in der ersten Behandlungswoche etwas langsamer als bei der intravenösen Therapie. Nebenwirkungen traten selten (unter 0,5%) auf. Asthmatiker und Patienten mit allergischen Hauterscheinungen sollten von der Behandlung ausgeschlossen werden. Eine Ampulle von 2 ccm enthält 100 mg Eisen. Die bei der parenteralen Eisentherapie immer wieder auftauchende Frage nach der **Schädlichkeit einer Eisenüberschwemmung des Organismus** wurde neuerdings wieder unter Berücksichtigung der endokrinen Drüsen bearbeitet. Telkkä und Mitarb. fanden bei Meerschweinchen nach hochdosierter 30 Tage langer parenteraler Verabreichung verschiedener Eisenverbindungen eine Involution des Thymus und eine Hypertrophie der Nebennieren. Ferrogluconat führte zu einer Involution der Hoden mit Sistieren der Spermiogenese. Hypophyse und Schilddrüse zeigten keine Veränderungen. Galts konnte bei einer Patientin nach sehr hoher intravenöser Eisenbehandlung (6700 mg Eisen!) in Retikulumzellen des Knochenmarkes mit der Berliner-Blau-Reaktion eine **Eisenablagerung** nachweisen. Ein neuer Fall von **Hämochromatose nach multiplen Bluttransfusionen,** die ja auch dem Körper große Eisenmengen zuführen, teilten Pengelly und Jones mit. Da in den meisten Fällen von Eisenmangel die den physiologischen Bedingungen entsprechende perorale Therapie voll wirksam ist, sollte u. E. die intravenöse oder intramuskuläre Eisenverabreichung nur dann erfolgen, wenn das perorale Eisen nicht vertragen wird, oder aber eine der seltenen Resorptionsstörungen vorliegt.

Die **Kombination eines Hypernephroms mit polyzythämieähnlichen Blutwerten** ist in der Literatur wiederholt beschrieben worden. Einen neuen Fall beobachtete Moe (55j. Mann, 7,22 Mill. Ery., Hb. 140%, 514 000 Thrombozyt.). Autoptisch wurde ein Hypernephrom mit Metastasen in den Pleuraraum und ins Gehirn gefunden.

Da die Kenntnis über schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln immer von ärztlichem Interesse ist, soll zum Schluß noch darauf hingewiesen werden, daß Schick und Virks eine **Agranulozytose nach der Anwendung von Clorpromacin,** das den auch bei uns benutzten Phenothiazinpräparaten entspricht, sahen und aus der angloamerikanischen Literatur 21 Fälle, von denen 8 tödlich verliefen, mitteilten. Carmel und Dannenberg sahen 3 Fälle von **akuter Purpura ohne Thrombopenie nach Miltaun. Colcemid** bewirkte bei einem 51j. Patienten von Mikkelsen und Mitarb.

einen vorübergehenden totalen **Ausfall des Haupthaares.** Interessanterweise blieben die Gesichts- und Körperhaare dabei unbeteiligt.

Schrifttum: Baikie, A. G. u. Pirrie, R.: Scott. Med. J. (1956), S. 330. — Barnes, D. W. H., Loutit, J. F. u. Neal, F. E.: Brit. Med. J. (1956), S. 626. — Begemann, H.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 2000. — Bernard, J., Undritz, E., Bru, G., Mathà u. Toulouse, J.: Sang. (1956), S. 819. — Böttiger, L. E. u. Helström, O.: Acta haemat., 16 (1956), S. 329. — Bouroncle, B. A., Doan, C. A., Wieseman, B. K. u. Frajola, W. J.: Arch. Int. Med., 97 (1956), S. 703. — Burchenal, J. H.: Current Research in Cancer Chemotherapie (1956), Nr. 4. — Carmel, W. J. u. Dannenberg, T.: New. England J. Med. (1956), S. 770. — Cope, E., Gillhespy, R. O. u. Richardson, R. W.: Brit. Med. J. (1956), S. 638. — Creger, W. P. u. Sortor, A. T.: Arch. Int. Med., 98 (1956), S. 136. — Crosby, W. H. u. Rappaport, H.: Blood (1956), S. 929. — Dameshek, W. u. Komninos, Z. D.: Blood (1956), S. 648. — Ellison, R. R.: Med. Clin. North. Amer. (1956), S. 743. — Finch, C. A., Coleman, D. H., Motulsky, A. G., Donohye, D. M. u. Reiff, R. H.: Blood (1956), S. 807. — Finze, H.: Strahlentherapie, 101 (1956), S. 88. — Ford, C. E., Hamerton, J. L., Barnes, D. W. H. u. Loutit, J. F.: Nature, 177 (1956), S. 452. — Galton, D. A. G., Israels, L. G., Nabarro, J. D. N. u. Till, M.: Brit. Med. J. (1956), S. 1172. — Galts, G.: Zschr. inn. Med. (1956), S. 927. — Gross, R. u. Ludwig, H.: Klin. Wschr. (1956), S. 1117. — Haas, W. u. Knorre, D.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 203 (1956), S. 335. — Hall, B. E., Willett, F. M., Feichtmeir, T. V., Reed, E. B. u. Dowling, W. F.: California Med., 84 (1956), S. 1. — Hays, E. F., Scanlan, T. C. u. Engle, R. L.: Ann. Int. Med., 45 (1956), S. 306. — Hill, M. L., Marshall, G. J. u. Falco, D.: zit. n. Gross u. Ludwig. — Hoagland, R. J.: Amer. J. Med. Sc., 232 (1956), S. 252. — Hook, G. u. Stöcker, H.: Medizinische (1956), S. 1653. — Horster, J. A. u. Wunder, M.: Dtsch. Arch. Klin. Med., 203 (1956), S. 480. — Jandl, J. H., Greenberg, M. S., Yonemoto, R. H. u. Castle, W. B.: J. Clin. Invest., 35 (1956), S. 842. — Kleinsorge, H.: Med. Mschr. (1956), S. 580. — Klima, R., Beyreder, J. u. Herzog, D.: Wien. med. Wschr. (1956), S. 809. — Krug, K.: Zschr. inn. Med. (1956), S. 994. — Lazar, H. P.: Blood (1956), S. 1019. — Lehmann-Grube, F.: Blut (1956), S. 89. — Lennert, K., Köster, E. u. Martin, H.: Acta Haemat., 16 (1956), S. 255. — Markson, J. L. u. Davidson, W. M. B.: Scott. Med. J. (1956), S. 259. — Markson, J. L. u. Rennie, J. B.: Scott. Med. J. (1956), S. 320. — Mason, J. D. u. Leavell, B. S.: Blood (1956), S. 632. — Mathieson, R.: Scott. Med. J. (1956), S. 300. — McBryde, R. R., Hewlett, J. S. u. Weisman, R.: Amer. J. Med. Sc., 232 (1956), S. 258. — Middlebrook, J. E.: New. Engl. J. Med. (1956), S. 815. — Mielke, H. G.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 904; (1956), S. 937; (1956), S. 956. — Mikkelsen, W. M., Salin, R. W. u. Duff, J. F.: New. Engl. J. Med. (1956), S. 769. — Moe, E.: Nord. Med. (1956), S. 1164. — Neudeck, W.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 769. — Oehme, J. u. Neumann, H. D.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 993. — Otsuka, S., Koshiishi, Y., Naruto, K. u. Kumai, K.: Acta Haemat., 16 (1956), S. 171. — Pengelly, C. D. R. u. Jones, P.: Lancet (1956), S. 445. — Piso, H. J.: Ned. Tijdschr. Geneesk., 100 (1956), S. 2729. — Pollycove, M., Apt, L. u. Colbert, M. J.: New. Engl. J. Med. (1956), S. 164. — Radonič, M.: Acta med. Jugosl. (1956), S. 122. — Ranney, H. M. u. Gellhorn, A.: zit. n. Gross u. Ludwig. — Riegel, R.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 1093. — Römer, M. u. Dörken, H.: Fol. Haemat. (neue Folge), 1 (1956), S. 96. — Rosenbaum, F. J.: Fol. Haemat., 74 (1956), S. 1. — Sandkühler, S. u. Gross, E.: Blood (1956), S. 856. — Schick, G. u. Virks, J.: New. Engl. J. Med. (1956), S. 798. — Schröder, J.: Blut 2 (1956), S. 203. — Schulten, H.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1733. — Scott, J. M.: Brit. Med. J. (1956), S. 635. — Siegenthaler, W.: Schweiz. med. Wschr. (1956), Nr. 31 u. 32. — Siurala, M.: Acta Med. Scand. (1956), S. 337. — Stecher, G. u. Schulz, F. H.: Fol. Haemat., 74 (1956), S. 13. — Storti, E. u. Pederzini, A.: Schweiz. med. Wschr. (1956), S. 1464. — Strenger, W.: Krebsarzt (1956), S. 293. — Telkkä, A., Kuusisto, A. N. u. Antila, V.: Ann. Med. exper. Fenn., 4 (1956), 3, S. 259. — Trummert, W. u. Engels, C.: Med. Mschr. (1956), S. 684. — Ultmann, J. E., Hyman, G. A. u. Gellhorn, A.: J. Amer. Med. Ass. (1956), S. 178. — Vogelsang, K. H. u. Többen, A.: Strahlentherapie, 101 (1956), S. 77. — Wolf, G.: Fortschr. Neurol., 24 (1956), S. 167. — Zeilhofer, R., Bär, C. G. u. Heckel, K.: Zschr. klin. Med., 154 (1956), S. 216.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. W. Pribilla, Köln-Merheim, Med. Klin.

## Buchbesprechungen

F. Souchon: **Therapie mit ACTH, Cortison und Cortisonderivaten** bei Kinderkrankheiten (Beiheft zum Archiv für Kinderheilkunde, 32. Heft). 109 S., 20 Abb. u. 3 Tabellen, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1956. Preis: kart. DM 21,—.

Die vorliegende Monographie des Oberarztes der Städtischen Kinderklinik Bremen entspricht dem Bedürfnis, in der Kinderheilkunde über eine übersichtliche Darstellung der Möglichkeiten und Anwendungsweise der Therapie mit Nebennierenrindenhormonen und ACTH zu verfügen, zumal es dem mit diesem Spezialgebiet nicht Vertrauten kaum mehr möglich ist, die Fülle der Einzelmitteilungen noch zu überblicken.

Auf Grund eigener Erfahrungen und eines umfassenden Literaturstudiums hat es der Verfasser verstanden, sowohl dem in der Klinik arbeitenden als auch dem in der Praxis tätigen Pädiater einen für die Weiterbildung und den Praxisgebrauch zu empfehlenden Überblick über dieses Gebiet der Therapie zu verschaffen.

Einer Besprechung der Grundlagen der Therapie mit ACTH, Cortison und Cortisonderivaten folgt die Darstellung der therapeutischen Anwendung bei folgenden Krankheitsgruppen: Rheumatische Erkrankungen, allergische Erkrankungen, Blutkrankheiten, Tumoren, Nierenkrankheiten, endokrine Störungen, akute Infektionen, Tuberkulose und chirurgische Erkrankungen im Kindesalter. Dabei werden Krankheitsverläufe beschrieben und bereits erprobte Dosierungen angegeben.

Wenn auch, wie der Verfasser selbst meint, „manches noch im Fluß ist und in einigen Jahren vielleicht anders beurteilt werden muß", so ist eine übersichtliche Zusammenfassung auch zum derzeitigen Zeitpunkt sehr zu begrüßen.

Prof. Dr. med. *H. Hungerland*, Gießen.

G. Hohmann und L. Jegel-Stumpf: **Orthopädische Gymnastik.** 3. umgearb. Aufl., 138 S., 217 Abb., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957. Preis: kart. DM 19,50.

Die vorliegende 3. Auflage der „Orthopädischen Gymnastik" von Hohmann und Jegel-Stumpf enthält ein Geleitwort und ein Vorwort zur 3. Auflage, die gelesen werden müssen, um weniger Eingeweihten Klarheit über den wirklichen Sinn und Bedeutung dieses medizinischen Zweiges zu verschaffen. Gerade im Zeitalter der oft indikationslosen Verordnung von Massagen und vor allem Bindegewebsmassagen ist die Feststellung, daß die Übung das Grundelement der Krankengymnastik ist und diese in der Erzielung zu Kraft und Leistungssteigerung ihre vornehmste Aufgabe sieht, besonders zu betonen.

Die Kapitel: Verbotene Übungen, Rundrückenübungen, Lordosenübungen, Flachrückenübungen und vor allem die wichtige Übungsbehandlung der Skoliose zeugen von den großen Erfahrungen der Verfasser. Genauso eindrucksvoll sind aber die Erläuterungen zu den Lähmungen, Kontrakturen, Fehlformen, Kreislaufstörungen und Funktionsstörungen der Hand, die in dem Kapitel „Leistungsstörungen an Arm und Bein" zusammengefaßt sind.

Das Buch ist übersichtlich geordnet, der Text straff und doch erschöpfend, das beigegebene Bildmaterial eindrucksvoll und die Strichzeichnung in der Erfassung der Bewegung oder Stellung als hervorragend zu bezeichnen. So werden der Erfahrene und der, der sich in diesem Gebiete erst orientieren will, beim Lesen großen Nutzen haben. Die „Orthopädische Gymnastik", vom Verlag G. Thieme in bekannter hervorragender Weise ausgestattet, ist so ein Dokument für die Bedeutung der Krankengymnastik überhaupt.

Prof. Dr. med. *A. N. Witt*, Berlin.

F. Kainz: **Psychologie der Sprache.** Vierter Band: **Spezielle Sprachpsychologie.** 537 S., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1956. Preis: geh. DM 46,—, Gzln. DM 49,80.

Verf. hat im ersten Band (2. Aufl., 1954) seines groß angelegten Werkes die „Grundlagen der allgemeinen Sprachpsychologie", im 2. Bd. (1943) die „Vergleichend-genetische Sprachpsychologie", im 3. Bd. (1954) die „Physiologische Psychologie der Sprachvorgänge" dargestellt. Im vorliegenden 4. Bd. (1956) erörtert Verf. Sonderfragen, die bisher in Werken über Sprachpsychologie geringe oder keine Berücksichtigung gefunden haben.

Vom Schreiben und Lesen ausgehend, beschreibt er das „Sprachgefühl" und schließt mit der Darstellung der sprachlichen Fehlleistungen.

Verf. hat die umfangreiche deutsche und ausländische Fachliteratur berücksichtigt und nicht weniger als 1161 Belege angeführt. Leider erwähnt er weder *Hussons* neuro-chronaxische und zerebrale Lehre der Stimm- und Spracherzeugung noch die zahlreichen Arbeiten von Schülern *Hussons* (man vergleiche z. B. die Supplementhefte von *Portmanns*, Rev. Laryng.-Otol.-Rhinol., 1953—1956). Das ist bedauerlich, denn die Ergebnisse dieser neuartigen Forschungen hätten viele im vorliegenden Band besprochenen Fragen in einem neuen Licht erscheinen lassen. Diese Lücke fällt um so mehr auf, als Verf. sonst Belege rezenten Datums, u. a. 1955, anführt.

Trotzdem bedeutet dieser Band schon heute ein vielseitiges Nachschlagewerk für Psychiater, Neurologen, Stimm- und Sprachärzte und nicht zuletzt Heilpädagogen.

Ein 5., abschließender Band ist in Vorbereitung und wird die „Psychologie der Einzelsprachen" behandeln.

Prof. Dr. med. *G. Panconcelli-Calzia*,
Hamburg-Bergstedt, Lottbektal 17—19.

## Kongresse und Vereine

### Medizinische Gesellschaft Mainz

Sitzung vom 23. November 1956

R. Thauer, W. G. Kerckhoff-Inst., Bad Nauheim: **Hypothermie und Kreislauf.** Das Ziel, das den Chirurgen bei Einführung der Hypothermie in die chirurgische Technik vorschwebte, war die Verlängerung der Wiederbelebungszeit des Gehirns, d. h. der Zeit, die man den Kreislauf unterbrechen kann, ohne irreversible Schädigungen dieses Organs hervorzurufen. Entgegen bisher vertretener Anschauung ist diese Wiederbelebungszeit dem Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus umgekehrt proportional, d. h. sie nimmt mit Senkung der Körpertemperatur in dem gleichen Verhältnis zu, in dem der Sauerstoffverbrauch absinkt. Aus diesem Grunde kann der Wunsch nach aus-

reichend langen Wiederbelebungszeiten nur durch tiefe Senkungen der Körpertemperatur befriedigt werden, so daß vom praktisch-klinischen Standpunkt vor allem die Kreislaufveränderungen in tiefer Hypothermie interessieren. — Im Vordergrund der Veränderungen steht das Absinken der Herzfrequenz, während das Schlagvolumen weitgehend konstant bleibt, so daß die Veränderungen des Minutenvolumens denen der Herzfrequenz proportional sind. Da die Temperaturkoeffizienten für Minutenvolumen und Sauerstoffverbrauch etwa gleich groß sind, bleibt die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz des Gesamtkreislaufs (wie auch die des Gehirn- und Koronarblutes) bis zu Temperaturen um 20° C konstant, d. h. das Minutenvolumen bleibt auch in tiefer Hypothermie dem Sauerstoffbedarf des Gewebes angepaßt. Im Gegensatz zur Senkung des Minutenvolumens ist die des arteriellen Mitteldruckes relativ gering, woraus sich eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes auf etwa den dreifachen Wert bei Senkung der Körpertemperatur auf 25—20° C errechnen läßt. Diese „relative Hypertonie", die auf Grund des Verlaufs der Druck-Stromstärke-Kurve als zwangsläufige Folge der Drucksenkung aufgefaßt werden muß, ist vergesellschaftet mit einer starken Verkürzung der Gesamtfüllungszeit der Ventrikel durch Verlängerung der Phasen der isometrischen Kontraktion, der Austreibung und der isometrischen Erschlaffung, woraus eine sehr niedrige kritische Frequenz des hypothermen Herzens resultiert. Da außerdem die nutritiven und die der Selbststeuerung des Kreislaufs dienenden Reflexe abgeschwächt bzw. erloschen sind, ergibt sich eine geringe Anpassungsbreite des Herzens bei Belastung. — Die Ursache des bei Temperaturen zwischen 25° C und 15° C regelmäßig — auch ohne jede Belastung — eintretenden Herztodes ist noch nicht geklärt. Nach den z. Z. vorliegenden Befunden reicht die Sauerstoffmangelhypothese zur Erklärung nicht aus — doch spricht vieles dafür, daß das Herzversagen auf einer Desintegration der Herzfunktion auf Grund unterschiedlicher Temperaturkoeffizienten der Teilfunktionen beruht (Unterschiede in den Temperaturkoeffizienten der Fermentsysteme?). — Ref. zieht aus den physiologischen Ergebnissen die Schlußfolgerung, daß für wirklich langfristige Operationen am Herz und Gefäßen die Hypothermie nicht als die Methode der Zukunft angesehen werden kann, da lange Wiederbelebungszeiten nur durch tiefe Temperaturen zu erzielen sind, der Tod in tiefer Hypothermie aber nicht wie der Tod in Narkose ein Kunstfehler, sondern eine Gesetzmäßigkeit ist. Nach Ansicht des Ref. ist auf lange Sicht der Methode des extrakorporalen Kreislaufes der Vorzug zu geben.

J. Matzker, Mainz: **Der Wert akustischer Schwebungen für Hörtheorie und Praxis.** Nach einführender Definition der Begriffe Schall, Ton, Klang, Geräusch wird untersucht, welche Veränderungen zwei Töne durch gegenseitige Beeinflussung erleiden, wenn sie zu gleicher Zeit auf das Ohr einwirken. Zwei Töne gleicher Frequenz addieren sich im allgemeinen in ihrer Lautstärke; unter bestimmten Bedingungen kann jedoch auch eine gegenseitige Abschwächung der Lautstärken bis zur völligen Auslöschung infolge Phasenverschiebung zustande kommen.

Zwei Töne geringgradig verschiedener Frequenz bilden zusammen sogenannte Schwebungen. Das Zustandekommen solcher Schwebungen wird mathematisch und physiologisch erklärt. Ein Sonderfall besteht für zwei miteinander schwebende Primärtöne genau gleichgroßer Amplitude; hier tritt im Schwebungsminimum ein gegenseitiges Auslöschen der Einzellautstärken auf, d. h., im Schwebungsminimum wird der Schwebungsklang durch echte Pausen unterbrochen. Solche speziellen monauralen Schwebungen hat Verf. benutzt, um zwei Töne auf gleiche Lautheit beim Erreichen der Basilarmembran eines Ohres zu eichen. Es gelang damit beispielsweise, die Lautheit zu messen, mit der ein Mensch seine eigene Stimme hört. Solche Messungen waren bisher unmöglich. Verf. macht genauere Angaben über die gefundenen Lautheitswerte, die bei beiden Geschlechtern etwa gleich sind und bei höchster Stimmintensität Maße erreichen, bei denen mit einer Schallschädigung des Innenohres gerechnet werden muß. Auch die Lautheit des Lippenpfeifens wurde gemessen.

Wesentliche Schlüsse auf den zerebralen Hörmechanismus erlauben die sog. binauralen Schwebungen, bei denen beide Primärtöne getrennt beiden Ohren dargeboten werden. Unter Berücksichtigung der bisher bekannten Daten aus Anatomie und Physiologie der zerebralen Hörbahnen versucht Verf., an einer Modellgruppe von 5 Zellen des Corp. genic. med. darzustellen, welcher Schaltungsmechanismus diesen binauralen Schwebungen zugrunde zu liegen scheint. Durch diese Zusammenschaltung wird aus einem bis zum Corp. genic. med. gleichstarken Erregungsvorgang in den zentralen Bahnen beider Seiten ein wechselnd starker Erregungsvorgang im letzten Neuron der Hörbahnen. Mit Hilfe dieser Hypothese ist es erstmals möglich, das Zustandekommen binauraler Schwebungen befriedigend zu erklären. Weiterhin lassen sich damit auch drei Charakteristika binauraler (im Gegensatz zu den monauralen) Schwebungen erklären: das Nichtauftreten der echten Auslöschungsphänomene (s. o.) bei binauralen Schwebungen, das Schwächerwerden dieser Schwebungen mit zunehmender Frequenz der Einzeltöne und schließlich das Verschwinden dieser Schwebungen bei Frequenzen um 800 Hz.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse dürften für unser Wissen vom zerebralen Hörvorgang von Wichtigkeit sein. *(Selbstberichte.)*

# KLEINE MITTEILUNGEN

## Tagesgeschichtliche Notizen

— Kein Rotes Kreuz für Zivilärzte: Die 4. Genfer Konvention hat, wie das Internationale Rot-Kreuz-Komitee feststellte, keine Möglichkeit geschaffen, daß Zivilärzte, deren Hilfspersonal und zivile Sanitätsorganisationen oder Krankenanstalten das Rote Kreuz als Erkennungszeichen führen (dies ist nur den Rot-Kreuz-Mitgliedern im strengsten Sinn und dem militärischen Sanitätspersonal bzw. Militär-San.-Einheiten vorbehalten). Daher hat die „World Medical Association" beschlossen, ein eigenes Erkennungszeichen zu schaffen, das der zivile Sanitätsdienst und sein Personal, also auch der einzelne Arzt, im Ernstfall führen darf. Die öffentliche Anerkennung dieses Emblems in allen Ländern wird angestrebt. Es handelt sich um einen roten Äskulapstab auf weißem Grund (die Schlange zeigt 2 Windungen nach li. und 1 nach re.).

— 3 Lazarette der Bundeswehr werden zur Zeit errichtet, und zwar in Koblenz, Gießen und Bremerhaven. Man benötigt eine Bettenzahl von 2,5% der Truppenstärke in Friedenszeiten. Zur Zeit sind noch 3/4 der Truppenarztstellen unbesetzt. DMI

— 42% der Unfälle in der Bundeswehr ereignen sich im Sportbetrieb. Der Sport wird anscheinend zu wild betrieben, was auf den Mangel gut ausgebildeter Sportlehrer zurückgeführt werden dürfte. DMI

— Darf man Verkehrsverletzte zudecken? Die mißverstandene Äußerung eines namhaften Chirurgen, im Schock befindliche Verkehrsverletzte dürfe man wegen der Gefahr einer Überwärmung nicht zudecken, hat kürzlich einige Verwirrung angerichtet. Als bei feuchtkaltem Wetter die Laienhelfer einen Verletzten mit einer Decke leicht zugedeckt hatten, kam ein Arzt hinzu, riß die Decke herunter und fragte die Helfer, ob sie in der Zeitung nicht gelesen hätten, daß Verletzte nicht überwärmt werden dürften. Der Patient bekam eine Lungenentzündung. Viele Ärzte und Laienhelfer aber fragten: Was ist nun richtig? Eine Umfrage der Redaktion des Zentralblattes für Verkehrsmedizin bei bekannten Unfallchirurgen und bei der Bundesschule des Deutschen Roten Kreuzes ergab, daß sowohl Überwärmung als auch Unterkühlung dem Verletzten gefährlich werden können. Es bestehen keine Bedenken, ihn zuzudecken, namentlich bei kaltem und feuchtem Wetter. Im Sommer kann je nach Witterung auf Decken unter Umständen verzichtet werden. Eine Überwärmung kann besonders durch unkontrollierte Heizkissen, Lichtbügel usw. erfolgen. DMI

— Ein Ausschuß für Gesundheitsfragen wurde innerhalb des Deutschen Bauernverbandes konstituiert. Es ist seine Aufgabe, sich in enger Verbindung mit der Arbeitsgemeinschaft der Landärzte allen Fragen zu widmen, die mit dem Gesundheitswesen auf dem Lande zusammenhängen.

— Das „Departement of Scientific and Industrial Research" in Großbritannien arbeitet zur Zeit Pläne für eine ultra-moderne wissenschaftliche Bibliothek aus, die etwa im April 1959 vorgelegt werden sollen. Diese Bibliothek wird nicht nur eine lückenlose Sammlung aller Veröffentlichungen aus den Naturwissenschaften, der Technologie, den Sozialwissenschaften und Wirtschaftswissenschaften aus aller Welt darstellen, nicht nur alle Kataloge auf Magnetbändern bereit haben und das Gewünschte durch elektrische Geräte aussuchen lassen, sie will sogar mechanische Sprachautomaten einsetzen, die Literatur aus dem Russischen,

Chinesischen, Französischen und Deutschen ins Englische übertragen. Die Vorversuche mit solchen elektronischen Übersetzungsautomaten sind inzwischen im Laboratorium von Professor Andrew Donald Booth am Birkbeck College in London gemacht worden.

— Nicolo Castellino-Preis. Dieser internationale Preis in Höhe von 1 000 000 Lire wird zum erstenmal anläßlich des Internationalen Kongresses für Arbeitsmedizin in Helsinki 1957 für einen hervorragenden Beitrag auf dem Gebiete der Arbeitsmedizin vergeben. Näheres durch die Verwaltung des Fonds: c/o Istituto di Medicina del Lavoro, Piazza Miraglia, Napoli/Italia.

— Die Nordwestdeutsche Universitätsgesellschaft stellt anläßlich ihres 10jährigen Bestehens eine wissenschaftliche Preisaufgabe, die Studenten den Anreiz geben soll, ihre Befähigung zu selbständiger Forschungsarbeit unter Beweis zu stellen. Die Gesellschaft hat besonderes Interesse für Forschungen, die ihren Gegenstand in der Vergangenheit wie in der Gegenwart des Raumes finden, in dem und für den sie tätig ist, insbesondere auch, wenn die Bearbeitung desselben die Beziehungen aufzeigt, die zwischen diesem Raum und den größeren nationalen und übernationalen Einheiten bestehen. Sie läßt daher im Rahmen ihrer Preisaufgabe u. a. naturwissenschaftliche und medizinische Beiträge und Arbeiten zur Vor- und Frühgeschichte des nördlichen Niedersachsens zu. Teilnahmeberechtigt sind alle Studenten und Studentinnen, die im Organisationsbereich der Nordwestdeutschen Universitätsgesellschaft beheimatet sind oder an den in diesem Bereich gelegenen Hochschulen und wissenschaftlichen Instituten studieren bzw. famulieren. Die Arbeiten sind dem Wissenschaftlichen Beirat der Nordwestdeutschen Universitätsgesellschaft, Wilhelmshaven-Rüstersiel, Hochschuldorf, bis zum 1. März 1958 einzureichen. Der 1. Preis besteht in einer Studienförderung in Höhe von DM 1000, der 2. und 3. Preis bestehen in Studienförderungen in Höhe von DM 500. Anfragen an die Geschäftsstelle der Nordwestdeutschen Universitätsgesellschaft, Wilhelmshaven, Rathaus.

— Der Lady Tata Memorial Fund wird in dem am 1. Oktober 1957 beginnenden akademischen Jahr wieder wissenschaftliche Forschungen über Blutkrankheiten, vor allem über die Leukämie, geldlich unterstützen. Auch Arbeiten über maligne Krankheiten, die für die Leukämie von Bedeutung sein könnten, kommen dabei in Betracht. Weitere Auskünfte erteilt das Sekretariat des (Europäischen) Scientific Advisory Committee, Lady Tata Memorial Trust, Chester Beatty Research Institute, Fulham Road, London, S. W. 3.

— Rundfunksendungen: NDR, MW, am 26. 3. 1957, 10.10: Schulfunk, Arzthelfer im afrikanischen Urwald (aus der Reihe „Reisen und Abenteuer"). SWF, MW u. UKW I, am 27. 3. 1957, 10.00: Von der Kraft der Erinnerung — Ein Besuch am Krankenbett. Am 29. 3. 1957, 22.30: Nachtstudio: Die Atombombe und die Zukunft des Menschen. Es spricht Prof. Karl Jaspers. UKW II, am 29. 3. 1957, 16.00: Forschung und Technik: Tierversuche helfen der Chirurgie. Es spricht Dr. Bernhard Grzimek. Hessischer Rundfunk, UKW, am 31. 3. 1957, 17.00: Rückblick auf das Leben eines Forschers. Ein Beitrag von Louis de Broglie. Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, am 25. 3. 1957, 20.45 (Studio Linz): Und was meinen Sie? Wir sprechen mit Dr. Karl Bauer-Debois über Möglichkeiten und Grenzen der Charakterkunde. Am 26. 3. 1957, 8.45: Unsere Gesundheit. Hofrat Dr. med. Ignatz Strammitzer: Der alte Mensch in der Familie. 14.25 (Studio Graz): Prim. Dr. Gerd Stepantschitz: Die Lebensalter des Menschen in medizinischer Schau (III). Am 28. 3. 1957, 14.25 (Studio Graz): Prim. Dr. Gerd Stepantschitz: Die Lebensalter des Menschen in medizinischer Schau (IV).

— Die Österreichische Bluttransfusionskonferenz wird am 6. und 7. April 1957 in Salzburg, Kongreßhaus, Auerspergstraße 6 veranstaltet. Hauptthemen: 1. Blutübertragung und Kreislauf. 2. Der parenterale Eiweißersatz. 3. Die postoperative Spätanämie. 4. Kolloquium unter Leitung von Prim. Dr. H. Bergmann, Linz und Dr. H. Baumann, Salzburg: „Organisation des Blutspendewesens", „Zweckmäßiger Aufbau von Blutbanken". Anmeldungen von freien Kurzvorträgen in der Dauer von 10 bis höchstens 15 Minuten sowie Anmeldung zur Teilnahme und die Bekanntgabe von Quartierwünschen bis spätestens 15. März an das Sekretariat der I. Chirurgischen Abteilung, Salzburg, Landeskrankenhaus. Teilnehmergebühr 50,— Sch.

— Die 63. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin findet vom 29. April bis 2. Mai 1957 in Wiesbaden statt unter dem Vorsitz von Prof. Dr. K. Hansen, Lübeck, Städt. Krankenhaus Süd, Kronsdorfer Allee 71/73. Tagungsort: Neue Kongreßhalle (Rhein-Main-Halle). Hauptthemen: 1. Symbionten und Symbiose (P. Buchner, Ischia, A. Koch, München, W. Stepp, München, W. Catel, Kiel, G. Piekarski, Bonn, F. Höring, Berlin). 2. Hepatitis und 'posthepatitische Lebererkrankungen (F. Büchner, Freiburg i. Br., H. Kalk, Kassel, F. Hartmann, Göttingen, E. Bieling, Wien, H. A. Kühn, Freiburg i. Br.). 3. Pathologie und Klinik des Dünndarms (E. Jeckeln, Lübeck, H. Reinwein, Kiel, E. A. Zimmer, Freiburg, Schweiz). Ferner freie Vorträge, deren Zahl begrenzt bleiben muß. Vortragsanmeldungen mit genauer Inhaltsangabe bis spätestens 28. Februar 1957 bei dem Vorsitzenden. Anmeldungen zur Teilnahme an der Tagung bis zum 1. April 1957 an den ständigen Schriftführer der Gesellschaft, Prof. Dr. F. Kauffmann, Wiesbaden, Städt. Krankenanstalten. Es wird gebeten, für Anmeldungen nur Postkarten zu verwenden.

— Prof. Dr. med. J. Finkbeiner, stellvertretender Direktor der Städt. Frauenklinik Charlottenburg und der Univ.-Frauenklinik der Freien Universität, wurde in den Inter-Society Cytology Council als internationales Mitglied aufgenommen.

— Prof. Dr. Kurt Marcuse, bisher Direktor des Landesober-med.-Untersuchungsamtes Berlin, wurde das Verdienstkreuz I. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland verliehen.

— Die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München hat Prof. Dr. med. Richard Prigge, Direktor der Staatlichen Anstalt für experimentelle Therapie „Paul-Ehrlich-Institut", des Chemotherapeutischen Forschungsinstitutes "Georg-Speyer-Haus" und des Ferdinand-Blum-Instituts für experimentelle Biologie zu Frankfurt a. M. in Würdigung seiner bedeutenden Forschungsarbeiten auf d. Gebiete d. Immunbiologie d. Verleihung der Würde eines Doctor medicinae veterinariae honoris causa ausgezeichnet.

— Prof. Dr. med. Leopold Schönbauer, Vorstand der I. Chirurgischen Univ.-Klinik in Wien, hat die ihm angebotene Präsidentschaftskandidatur abgelehnt.

**Hochschulnachrichten:** Düsseldof: Doz. Dr. med. F. Koss, Chefarzt des Franziskus-Hospitals in Bielefeld, wurde zum ao. Prof. für Chirurgie ernannt. — Der Chefanästhesist der Chirurgischen Klinik, Dr. M. Zindler, wurde zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie gewählt.

Halle: Oberarzt Dr. med. Rudolf Sachsenweger wurde zum Doz. für Augenheilkunde ernannt.

Hamburg: Dr. Erich Mueller, dem Präsidenten des Bundesverbandes der Deutschen Zahnärzte, wurde die Hermann-Kuemmell-Ehrengedenkmünze von der Med. Fakultät der Univ. Hamburg verliehen. Mit der Auszeichnung wurden seine Verdienste um die Vereinigung der Berufsstände der Zahnärzte und Dentisten gewürdigt.

Heidelberg: Die Naturwissenschaftlich-Mathematische Fakultät hat dem wissenschaftlichen Assistenten am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg, Dr. Heinz Staab, die Venia legendi für Chemie erteilt.

Tübingen: Der ehemalige Direktor des Pharmakologischen Instituts der Univ. Ankara und der Pharmakologischen Sektion des Refik Saydam Instituts in Ankara, Prof. Dr. Paul Pulewka, ist auf den o. Lehrstuhl für Toxikologie berufen worden.

**Todesfälle:** Prof. Dr. Carlo Brentano, Chefarzt der I. Inneren Abteilung und ärztlicher Direktor des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, starb am 9. Februar 1957 im Alter von 58 Jahren. Bis Kriegsende an der Charité tätig, lebte er von 1945 bis 1955 in Mailand. Sein großer Wunsch, wieder in Berlin tätig sein zu können, ging in Erfüllung; es waren ihm nur noch zwei Jahre ärztlichen Schaffens in Berlin vergönnt. — Prof. Kiyoschi Schiga, der Mitentdecker des Ruhr-Bazillus, ist am 25. Januar 1957 im Alter von 86 Jahren gestorben. Der japanische Forscher war der letzte lebende Mitarbeiter von Paul Ehrlich; Prof. Schiga hat viel für die enge Verbindung japanischer und deutscher Medizin geleistet.

**Berichtigung:** Die Nr. 9, S. 320, mitgeteilte Ernennung zum Mitglied des Inter-Society Cytology-Council, die Prof. F. v. Mikulicz-Radecki, Berlin, zugeschrieben wurde, bezog sich auf dessen Oberarzt Prof. Dr. med. J. Finkbeiner.

**Beilage Lehrer der Heilkunde 1957:** Dieser Nummer liegt das Blatt Hamburg bei. Text von Prof. H. Pette.



**Bezugsbedingungen:** Vierteljährlich **DM 6.40**, für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80 vierteljährlich** zuz. DM 1.— Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA $** 1.55 + 0.65 Porto; **Preis des Heftes DM 1.—**. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26, Tel. 59 39 27. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 195 48 und Postscheck Wien 109 305, Konto 406 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.